

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 10 April 2001 (10.04.01)	
International application No. PCT/JP00/04358	Applicant's or agent's file reference 00042PCT
International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
Applicant ASANO, Osamu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:07 December 2000 (07.12.00)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maria Kirchner Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

SN: 10/018,688 #7

R.W.

IDS #7

Europäisches
PatentamtEuropean
Patent OfficeOffice européen
des brevets

HOFFMANN - EITLE
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
81925 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

30. Okt. 2002

HOFFMANN • EITLE MÜNCHEN
PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE

☒ EPA/EPO/OEB
D-80298 München
089 / 2399 - 0
523 656 eprued
Fax 089 / 2399 4465

Durchwahl / Direct dial /
Ligne directe: 7812

Datum/Date

29 10. 02

Zeichen/Ref./Réf.

90 984 a/fi

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°

00940909.5-2117/JP0004358

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire
Eisai Co., Ltd.

COMMUNICATION

SUPPLEMENTARY

The European Patent Office herewith transmits the partial European search report under Rule 46(1) EPC relating to the above-mentioned European patent application.

Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The applicant's attention is drawn to the following:

The search Division informs the applicant that if the European search report is also to cover inventions other than the invention first mentioned in the claims, a further search fee must be paid for each of these inventions, within ONE MONTH after notification of this communication.

If the application has been filed up to 30 June 1999, the search fee in force before 01 July 1999 (EUR 869,-) or the equivalent applicable on the date of payment is payable.

This applies also to the search fees requested under Rule 46(1) EPC.

See also OJ EPO 06/1999, 405.

☐ The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to the present communication.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.



Note to users of the automatic debiting procedure:

Unless the EPO receives prior instructions to the contrary, the search fee(s) will be debited on the last day of the period for payment. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure, Supplement to OJ EPO 02/1999.

REGISTERED LETTER

EPO Form 1507.2 (07.99)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT**
under Rule 46, paragraph 1 of the European Patent
Convention

Application Number

EP 00 94 0909

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
E	EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22 November 2000 (2000-11-22) * page 3, line 24 - line 34; claim 1 * & WO 99 35147 A 15 July 1999 (1999-07-15) -----	1	C07D473/34 C07D473/18 C07D471/08 C07D473/40 C07D239/48 C07D213/73 C07D213/75 C07D235/18 C07D471/04 C07D487/04 C07D401/12 //(C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D401/12, 239:00,213:00)
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C07D
LACK OF UNITY OF INVENTION			
The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:			
see sheet B			
The present partial European search report has been drawn up for those parts of the European patent application which relate to the invention first mentioned in the claims.			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
MUNICH		18 October 2002	Bakboord, J
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			
T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

THIS PAGE BLANK (USPTO)



The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

1. Claims: 1-10 (partly), 12 (partly), 13-21 (partly), 23, 24 (partly), 26-35 (partly)

Compounds of formula I wherein R3 is
1,2-dihydro-2-oxo-pyridyl

2. Claims: 1-2, 5-8, 11-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R3 is alkyl, alkenyl or the like

3. Claims: 1-2, 5-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R3 is phenyl or substituted phenyl

4. Claims: 1-9, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R3 is (substituted) pyridyl

5. Claims: 1-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R3 is (substituted) pyrimidyl

6. Claims: 1-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35

Compounds of formula I wherein R3 is (substituted) dihydrooxypyrimidyl

7. Claim : 22

5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone oxalate

The search division of the EPO agrees with the observations of the international search report in that there are at least seven inventions.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

The use of the compounds of formula I for producing a preventive or therapeutic agent is not seen as a separate invention.
For the reasons see the international search report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Claim(s) searched completely:
12, 13, 15, 22

Claim(s) searched incompletely:
1-11, 14, 16-21, 23-35

Reason for the limitation of the search:

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. (See also the international search report which already cites 13 X-documents) So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 84 EPC). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible. Furthermore present claims 1-11, 16-21, 23-35 relate to an extremely large number of possible compounds, their preparation and their use. Support within the meaning of Article 84 EPC and/or disclosure within the meaning of Article 83 EPC is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula I which are a purine ringsystem (Q and W is N) or imidazopyridine (one of Q and W is N and the other is CH).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 00 94 0909

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

18-10-2002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1054012	A	22-11-2000	AU 1688599 A	26-07-1999
			CA 2315736 A1	15-07-1999
			EP 1054012 A1	22-11-2000
			WO 9935147 A1	15-07-1999
			JP 11263789 A	28-09-1999
<hr/>				

THIS PAGE BLANK (USPTO)



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Office européen
des brevets

Département à
La Haye
Division de la
recherche

HOFFMANN - EITLE
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
81925 München
ALLEMAGNE

25. März 2003

HOFFMANN • EITLE MÜNCHEN
PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE

Datum/Date

24. 03. 03

Zeichen/Ref./Réf.

90 984 a/fi

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.

00940909.5

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

Eisai Co., Ltd.

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits

- ☐ the European search report
- ☐ the declaration under Rule 45 EPC
- ☐ the partial European search report under Rule 45 EPC
- ☒ the supplementary European search report concerning the international application under Article 157(2) EPC relating to the above-mentioned European patent application. Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The following specifications given by the applicant have been approved by the Search Division :

- ☐ Abstract ☐ Title ☐ Figure
- ☐ The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to this communication.
- ☐ The following figure will be published with the abstract, since the Search Division considers that it better characterises the invention than the one indicated by the applicant.

Figure:

- ☒ Additional copy(copies) of the documents cited in the European search report.

as

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



EPO Form 1507 02.93

THIS PAGE BLANK (USPTO)



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number

which under Rule 45 of the European Patent Convention shall be considered, for the purposes of subsequent proceedings, as the European search report

EP 00 94 0909

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
E	EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22 November 2000 (2000-11-22) * page 3, line 24 - line 34; claim 1 * & WO 99 35147 A 15 July 1999 (1999-07-15) ---	1	C07D473/34 C07D473/18 C07D471/08 C07D473/40 C07D239/48
X	YUTILOV, YU. M. ET AL: "Preparation of 2-aryl-substituted derivatives of imidazo'4,5-b!pyridine and imidazo'4,5-c!pyridine" DEPOSITED DOC. (1980), VINITI 5441-80, 7 PP. AVAIL.: VINITI, XP002231885 * example IK * --- -/--	1,2,5,15	C07D213/73 C07D213/75 C07D235/18 C07D471/04 C07D487/04 C07D401/12 //(C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D401/12, 239:00,213:00)
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C07D
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
INCOMPLETE SEARCH			
The Search Division considers that the present application, or some or all of its claims, does/do not comply with the EPC to such an extent that a meaningful search into the state of the art cannot be carried out, or can only be carried out partially, for the following claims: Claims searched completely : Claims searched incompletely : Claims not searched : Reason for the limitation of the search: see sheet C			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 20 February 2003	Examiner Bakboord, J
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

3
EPO FORM 1503 03.82 (P04C20)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 9, 29 August 1977 (1977-08-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. <u>68239</u> , YUTILOV, YU. M. ET AL: "New method for synthesis of 2-hetaryl-substituted imidazo'4,5-b!pyridine and imidazo'4,5-c!pyridine" XP002231887 * abstract * & KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII (1977), (4), 553-4 , ---	1,2,5,15	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 7, 14 February 1983 (1983-02-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 53774, YUTILOV, YU. M. ET AL: "Synthesis of 2-hetaryl-substituted imidazo'4,5-b!pyridines and imidazo'4,5-c!pyridines" XP002231888 * abstract * & DEPOSITED DOC. (1981), VINITI 4306-81, 11 PP. AVAIL.: VINITI, --- -/--	1,2,5,15	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 21, 19 November 1990 (1990-11-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186495, YUTILOV, YU. M. ET AL: "Synthesis and fungicidal activity of styryl derivatives of imidazo[4,5-c]pyridine" XP002231889 * abstract * & FIZIOLOGICHESKI AKTIVNYE VESHCHESHTVA (1989), 21, 77-80 ,	1,5,15	
X	--- VISCARDI G ET AL: "HETEROCYCLIC INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS OF DISPERSE AND CATIONIC DYES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol: 29, no. 4, July 1992 (1992-07), pages 835-839, XP001121521 ISSN: 0022-152X * example 11 *	1,2,5,15	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
X	--- SU 1 282 506 A (DO GOSUDAPSTVENNYJ MED I IM A ;INST FIZ ORCH KHIM I UGLEKHIMI (SU)) 10 December 1997 (1997-12-10) * abstract *	1,2,5,15	
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 362 (C-389), 4 December 1986 (1986-12-04) & JP 61 158983 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 18 July 1986 (1986-07-18) * abstract *	1,2,5,7,8,13	
	--- -/--		

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X 23	GRIVAS S ET AL: "Palladium(0)-catalyzed phenylation of imidazo[4,5-b]pyridines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETERO CORP., TAMPA, FL, US, vol. 32, no. 2, 1995, pages 467-471, XP002148861 ISSN: 0022-152X * example 8 *	1,2,5,15	
X 24	BUKOWSKI L ET AL: "IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE DERIVATIVES OF POTENTIAL TUBERCULOSTATIC ACTIVITY PART 1: SYNTHESIS AND QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 324, no. 2, 1991, pages 121-127, XP009002882 ISSN: 0365-6233 * examples 19-21 *	1,2,15	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
X 25	BARRACLOUGH P ET AL: "INOTROPIC ACTIVITY OF HETEROCYCLIC ANALOGUES OF ISOMAZOLE" CHIMIE THERAPEUTIQUE, EDITIONS DIMEO, ARCUEIL, FR, vol. 25, no. 6, 1990, pages 467-477, XP009002885 ISSN: 0009-4374 * example 6 * <u>see 8</u> --- -/---	1,2,5,15	

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X	2b YUTILOV Y M ET AL: "SYNTHESIS AND PMR SPECTRA OF 2-HETARYL-SUBSTITUTED IMIDAZO'4,5-B!-PYRIDINES AND IMIDAZO'4,5-C!PYRIDINES" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (A TRANSLATION OF KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII), PLENUM PRESS CO., NEW YORK, NY, US, vol. 25, no. 7, July 1989 (1989-07), pages 783-790, <u>XP009002886</u> ISSN: 0009-3122 * example 1E *	1,2,5,15	
X	27 PERANDONES F ET AL: "AN EXPEDITIOUS PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF PURINES FROM AMINOIMIDAZOLECARBALDEHYDES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 34, September 1997 (1997-09), pages 1459-1461, <u>XP009002880</u> ISSN: 0022-152X * example 4F *	1,2,5,13	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
X	28 PERANDONES F ET AL: "SYNTHESIS OF IMIDAZOÄ4,5-BÜPYRIDINES FROM AMINOIMIDAZOLECARBALDEHYDES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 34, January 1997 (1997-01), pages 107-112, <u>XP001121523</u> ISSN: 0022-152X * example 11 *	1,5,15	

	-/--		

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X 29	MCKENZIE T C ET AL: "THE REACTION OF 6-HALOPURINES WITH PHENYL METAL COMPLEXES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 24, November 1987 (1987-11), pages 1551-1553, XP009002881 ISSN: 0022-152X * example 4 *	1,2,5,13	
X 30	KOS N J ET AL: "ANION FORMATION AND RING OPENING OF 9-SUBSTITUTED PURINES IN LIQUID AMMONIA CONTAINING POTASSIUM AMIDE" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 48, no. 6, 1983, pages 850-855, XP009002878 ISSN: 0022-3263 8-phenyl-9-methylpurine * page 854, column 2, line 20 - line 23 *	1,2,5,13	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
X	EP 0 544 445 A (ICI PLC) 2 June 1993 (1993-06-02) * example 7 *	1,2,5,7, 8,13,18, 20,21	
X 31	BERGMANN F ET AL: "A NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE STUDY OF HINDERED ROTATION IN 8-PHENYLPURINES" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 30, no. 17, September 1974 (1974-09), pages 3045-3051, XP001096252 ISSN: 0040-4020 * example 5 *	1,2,5,13	
	---	--- -/--	

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X 32	YUTILOV Y M ET AL: "MODIFIED METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 2-HETERO-ARYL-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDINES AND BENZIMIDAZOLE" RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, CONSULTANTS BUREAU, US, vol. 30, no. 3, 1994, pages 461-463, XP009002884 ISSN: 1070-4280 * examples 1C,1D,2C *	1,2,5,15	
X 33	TANJI K ET AL: "REACTION OF 9-PHENYL-9H-PURINE-2-CARBONITRILES WITH GRIGNARD REAGENTS" HETEROCYCLES, XX, XX, vol. 30, no. 1, 1990, pages 435-440, XP009002883 ISSN: 0385-5414 * example 3C *	1,5,13	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
X 34	ABRAMOVITCH R A ET AL: "direct acclimation of 3-substituted pyridine 1-oxides directive effect of the substituent" JOURNAL ORGANIC CHEMSITRY, vol. 39, no. 13, 1974, pages 1802-1807, XP002231886 US * example 9 *	1,2,5,15	
X 35	TAKESHITA M ET AL: "REDUCTION OF HETERO-AROMATIC NITRO COMPOUNDS WITH BAKER'S YEAST" HETEROCYCLES, XX, XX, vol. 31, no. 12, 1990, pages 2201-2204, XP009005274 ISSN: 0385-5414 * example 2C *	22	

THIS PAGE BLANK (USPTO)



CLAIMS INCURRING FEES

The present European patent application comprised at the time of filing more than ten claims.

- ☐ Only part of the claims have been paid within the prescribed time limit. The present European search report has been drawn up for the first ten claims and for those claims for which claims fees have been paid, namely claim(s):
- ☐ No claims fees have been paid within the prescribed time limit. The present European search report has been drawn up for the first ten claims.

LACK OF UNITY OF INVENTION

The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

see sheet B

- ☒ All further search fees have been paid within the fixed time limit. The present European search report has been drawn up for all claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the Search Division did not invite payment of any additional fee.
- ☐ Only part of the further search fees have been paid within the fixed time limit. The present European search report has been drawn up for those parts of the European patent application which relate to the inventions in respect of which search fees have been paid, namely claims:
- ☐ None of the further search fees have been paid within the fixed time limit. The present European search report has been drawn up for those parts of the European patent application which relate to the invention first mentioned in the claims, namely claims:

THIS PAGE BLANK (USPTO)



The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

1. Claims: 1-10 (partly), 12 (partly), 13-21 (partly), 23,
24 (partly), 26-35 (partly)

Compounds of formula I wherein R₃ is
1,2-dihydro-2-oxo-pyridyl

2. Claims: 1-2, 5-8, 11-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34,
35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R₃ is alkyl, alkenyl or the
like

3. Claims: 1-2, 5-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34,
35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R₃ is phenyl or substituted
phenyl

4. Claims: 1-9, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34,
35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R₃ is (substituted) pyridyl

5. Claims: 1-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34,
35 (all partly)

Compounds of formula I wherein R₃ is (substituted) pyrimidyl

6. Claims: 1-8, 13-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34, 35

Compounds of formula I wherein R₃ is (substituted)
dihydrooxypyrimidyl

7. Claim : 22

5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone oxalate

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Claim(s) searched completely:
12, 13, 15, 22

Claim(s) searched incompletely:
1-11, 14, 16-21, 23-35

Reason for the limitation of the search:

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. (See also the international search report which already cites 13 X-documents) So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 84 EPC). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible. Furthermore present claims 1-11, 16-21, 23-35 relate to an extremely large number of possible compounds, their preparation and their use. Support within the meaning of Article 84 EPC and/or disclosure within the meaning of Article 83 EPC is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula I which are a purine ringsystem (Q and W is N) or imidazopyridine (one of Q and W is N and the other is CH).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 00 94 0909

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

20-02-2003

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1054012	A	22-11-2000	AU	1688599 A	26-07-1999
			CA	2315736 A1	15-07-1999
			EP	1054012 A1	22-11-2000
			WO	9935147 A1	15-07-1999
			JP	11263789 A	28-09-1999

SU 1282506	A	10-12-1997	SU	1282506 A1	10-12-1997

JP 61158983	A	18-07-1986	JP	1817128 C	18-01-1994
			JP	5028719 B	27-04-1993

EP 0544445	A	02-06-1993	CA	2082333 A1	26-05-1993
			EP	0544445 A2	02-06-1993
			JP	6157540 A	03-06-1994
			US	5500428 A	19-03-1996
			US	5300509 A	05-04-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/018 688
TECH CENTER 1600/2900
APR 08 2002
RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 00042PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04358	International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48, 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04, A61K 31/437, 31/52, 31/522, A61P 3/10, 43/00		
Applicant EISAI CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 07 December 2000 (07.12.00)	Date of completion of this report 24 August 2001 (24.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 35

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 35

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1

Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-34,36

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

Benzimidazole, imidazopyridine and purine compounds represented by Formula (I) in the present application in which Ar is aryl, such as a phenyl group substituted for example with a halogen, R1 is an amino group and R3 is aryl, heteroaryl or substituted alkyl or alkenyl, etc., and pharmaceutical compositions in which such a compound is an active ingredient, are known. Therefore, the chemical structure represented by Formula (I) in itself cannot be taken to be a special technical feature.

Therefore, this international application embraces at least eight inventions, including:

compounds represented by Formula (I) which are

- compounds in which R3 is alkyl or alkenyl, etc.
- compounds in which R3 is phenyl or substituted phenyl and following the classification of R3 in Claim 4
- compounds in which R3 is a (substituted) pyridyl group
- compounds in which R3 is a (substituted) pyrimidyl group
- compounds in which R3 is a (substituted) 1,2-dihydro-2-oxopyridyl group
- compounds in which R2 is a (substituted) dihydrooxypyrimidyl group

and processes for the production thereof, and also

- the compound 5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridine oxalate, and
- adenosine A2 receptor antagonists, pharmaceutical compositions for treating diabetes mellitus and complications of diabetes, or the like in which a compound represented by Formula (I) is an active ingredient.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	9-12, 20, 22-34	YES
	Claims	1-8, 13-19, 21, 36	NO
Inventive step (IS)	Claims	9-12, 20, 25, 29, 33	YES
	Claims	1-8, 13-19, 21-24, 26-28, 30-32, 34, 36	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34, 36	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 10-182636, A (Toa Eiyo KK), 7 July 1998
(07.07.98)

Document 2: WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics,
Inc.), 11 September 1998); see pp. 29-35

Document 3: ✓ R. J. Chorvat et al., "Synthesis,
corticotropin-releasing factor binding
affinity and pharmacokinetic properties of
triazolo-, imidazo- and pyrrolopyrimidines
and -pyridines", J. Med. Chem., March 1999,
Vol. 42, No. 5, pp. 833-848

Document 4: R. C. Young et al., "Purine derivatives as
competitive inhibitors of human erythrocyte
membrane phosphatidylinositol 4-kinase", J.
Med. Chem., 1990, Vol. 33, No. 8, pp. 2073-80

Document 5: US, 4728644, A (Yoshitomo Pharmaceutical
Industries, Ltd.), 1 March 1998 (01.03.88)

Document 6: US, 5552426, A (Eli Lilly and Co.), 3
September 1996 (03.09.96)

Document 7: US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20
September 1988 (20.09.88)

Document 8: A. Matsuda et al., "Mutagenicity of (p-nitro-
phenyl)adenines in Salmonella typhimurium",
Mutat. Res., 1991, Vol. 263, No. 2, pp.
93-100

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- Document 9: WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Co.), 18 September 1997 (18.09.97)
- Document 10: US, 4212876, A (Sandoz Inc.), 15 July 1980 (15.07.80)
- Document 11: US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22 December 1987 (22.12.87)
- Document 12: JP, 2-306916, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December 1990 (20.12.90)
- Document 13: G. B. Barlin and W. Pfleiderer, "Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonization of aminopyridines and aminopyrimidinones", J. Chem. Soc. B, 1971, No. 7, pp. 1425-1432
- Document 14: B. E. Tomczuk et al., "2-Phenyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridine-3-acetamides as non-benzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics", J. Med. Chem., 1991, Vol. 34, No. 10, pp. 2993-3006

Explanation

Documents 1-13 disclose compounds claimed in Claims 1-8 and 13-15. Documents 1 and 3-9 also disclose applications for these compounds; and use specifically for diabetes mellitus and associated conditions is also disclosed in Document 2. As regards the process for producing these compounds, Document 1 discloses a process the same as that claimed in Claim 34.

Therefore, the inventions set forth in Claims 1-8, 13-19, 21 and 36 are not novel.

Document 13 discloses 5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone, and preparing a salt with an acidic substance such as oxalic acid in order to stabilize a compound containing an amino group is routine practice.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Therefore, the invention set forth in Claim 22 does not involve an inventive step.

Documents 1-7 and 14 disclose processes for producing a condensed imidazole compound by ring closure of a compound such as an acylaminopyridine. Document 4 also discloses the introduction of a 4-amino group after an aforementioned ring-closing reaction; therefore, production of compounds disclosed in Documents 2-5 and 8 by using the same reaction is obvious to a person skilled in the art.

Therefore, the inventions set forth in Claims 23, 24, 26-28 and 30-32 are obvious to a person skilled in the art.

The aforementioned documents do not disclose or suggest that compounds claimed in Claims 9-12 or compounds represented by Formula (I) inhibit the adenosine A₂ receptor; therefore, the inventions set forth in Claims 9-12, 20, 25, 29 and 33 are not obvious to person skilled in the art from the aforementioned documents.

The inventions set forth in Claims 1-34 and 36 are industrially applicable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
JP.11-263789,A [P,X]	28 September 1999 (28.09.1999)	22 December 1998 (22.12.1998)	05 January 1998 (05.01.1998)
WO,99/57103,A1 [P,X]	11 November 1999 (11.11.1999)	30 April 1999 (30.04.1999)	30 April 1998 (30.04.1998)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BEILSTEIN (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 11-263789, A (EISAI CO., LTD.), 28 September, 1999 (28.09.99), See Claims & WO, 99/35147, A1	1-11, 13, 16- 21, 36
PX	WO, 99/57103, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 November, 1999 (11.11.99), See Tables 1-1, 1-2 (Family: none)	1-6, 14, 15, 16, 21
X	JP, 10-182636, A (TOA Eiyo K.K.), 07 July, 1998 (07.07.98),	1-5, 14, 18, 21, 34
Y	See Claims; implementation examples (Family: none)	9-11, 23-33
A		12, 20
X	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11 September, 1998 (11.09.98),	1-3, 5, 7, 8, 13, 1 6-19, 21, 36
Y	See pp.29-35 & AU, 9864520, A1	9-11, 23-33
X	Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding	1, 3, 5, 7, 8, 13, 18, 21
Y	affinity, and pharmacokinetic	9-11, 23-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is

cited to establish the publication date of another citation or other

special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other

means

"P" document published prior to the international filing date but later

than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or

priority date and not in conflict with the application but cited to

understand the principle or theory underlying the invention

document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered novel or cannot be considered to involve an inventive

step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered to involve an inventive step when the document is

combined with one or more other such documents, such

combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 September, 2000 (19.09.00)Date of mailing of the international search report
03 October, 2000 (03.10.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol.42, No.5, pp.833-848; See Table 2	
X	Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane	1,2,5,7,8, 13,18,21
Y	phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol.33, No.8, pp.2073-80; See Full text	9-11,23-33
X	US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 01 March, 1988 (01.03.88),	1-4,7,8,13, 18,21
Y	See implementation example & WO, 85/03077, A1 & JP, 60-260579, A & EP, 168500, A1	9-11,23-33
X	US, 5552426, A (Eli Lilly and Company), 03 September, 1996 (03.09.96),	1,2,5,14,18,21 23-33
Y	See Claims (Family: none)	
X	US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20 September, 1988 (20.09.88),	1,2,5,6,15, 18,21
Y	Especially, see implementation example 211 & JP, 62-292782, A & EP, 255217, A1	23-33
X	Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium'	1,2,5,7,8, 13,18,21
Y	Mutat. Res., 1991, Vol.263, No.2, pp.93-100; See Compound No.8	9-11
X	WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company), 18 September, 1997 (18.09.97), See example, page 14, lines 14-20 & JP, 2000-506529, A & US, 6025379, A	1,5,6,14,18,21
X	US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15 July, 1980 (15.07.80), See Claims & JP, 54-41331, A	1,2,5,6,14
X	US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22 December, 1987 (22.12.87) (Family: none)	1,2,5,14,15
X	JP, 2-306916, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 1990 (20.12.90), See implementation examples 91, 107, etc. (Family: none)	1,5,14
X	Barlin, G. B. and Pfeleiderer, W., "Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones", J. Chem. Soc. B., 1971, No.7, pp.1425-1432; See Compound No.17	22
Y	Tomczuk, B.E., et al., "2-Phenyl-3H-imidazo [4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics", J. Med. Chem., 1991, Vol.34, No.10, pp.2993-3006	23-33

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

There have been publicly known benzimidazole, imidazopyridine and purine compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is aryl such as halogenated phenyl or the like; R¹ is amino or the like; R³ is aryl, heteroaryl, substituted alkyl, alkenyl, or the like; and drug compositions containing some of the compounds as the active ingredient. Thus, the chemical structure of the general formula (I) in itself is not considered to be a special technical feature for the invention.

Accordingly, this international application includes at least eight inventions:

among the compounds represented by the general formula (I),

- 1 . compounds wherein R³ is alkyl, alkenyl, or the like
- 2 . compounds wherein R³ is phenyl or substituted phenyl,
and according to the classification of R³ as set forth in claim 4
- 3 . compounds wherein R³ is (substituted) pyridyl
- 4 . compounds wherein R³ is (substituted) pyrimidyl
- 5 . compounds wherein R³ is (substituted) 1,2-dihydro-2-oxo- pyridyl
- 6 . compounds wherein R³ is (substituted) dihydrooxypyrimidyl,
and processes for the preparations of the compounds; and
- 7 . 5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone oxalate, and
- 8 . adenosine A2 receptor antagonists and drug compositions for the treatment of diabetes mellitus and complications of diabetes, containing the compounds of the general formula (I) as the active ingredient.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A
I

B
調
I

最

国

C
引
力

V

*

f

f

f

f

f

国

国


様

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

00042PCT

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 10. 05. 2000)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	00042PCT
I	発明の名称	縮合イミダゾール化合物及び糖尿病治療薬
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	
II-4ja	名称	エーザイ株式会社
II-4en	Name	EISAI CO., LTD.
II-5ja	あて名:	112-8088 日本国 東京都 文京区 小石川4丁目6番10号
II-5en	Address:	6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3817-5092
II-9	ファクシミリ番号	03-3811-1595
III-1	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	氏名 (姓名)	浅野 修
III-1-4en	Name (LAST, First)	ASANO, Osamu
III-1-5ja	あて名:	300-1232 日本国 茨城県 牛久市 柏田3-69-21
III-1-5en	Address:	3-69-21, Kashiwada, Ushiku-shi, Ibaraki 300-1232 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	原田 均 HARADA, Hitoshi 300-1232 日本国 茨城県 牛久市 上柏田 2-24-27
III-2-5en	Address:	2-24-27, Kamikashiwada, Ushiku-shi, Ibaraki 300-1232 Japan
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	吉川 誠二 YOSHIKAWA, Seiji 305-0061 日本国 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7
III-3-5en	Address:	つくばね第2寮 407, 9-7, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0061 Japan
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-4 III-4-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja III-4-4en III-4-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	渡辺 信久 WATANABE, Nobuhisa 305-0016 日本国 茨城県 つくば市 大字大 1888-4
III-4-5en	Address:	コーポ稿 A 205 Kohpo Shima A205 1888-4, Ooaza Dai Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0016 Japan
III-4-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-4-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III-5 III-5-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-5-4ja III-5-4en III-5-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	井上 敬 INOUE, Takashi 305-0046 日本国 茨城県 つくば市 東 2-2-1 シャトー東 201
III-5-5en	Address:	Shato Higashi 201 2-2-1, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0046 Japan
III-5-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-5-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-6 III-6-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-6-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-6-4ja III-6-4en III-6-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	堀添 達央 HORIZOE, Tatsuo 302-0015 日本国 茨城県 取手市 井野台 1-14-1-503
III-6-5en	Address:	1-14-1-503, Inodai, Toride-shi, Ibaraki 302-0015 Japan
III-6-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-6-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-7 III-7-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-7-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-7-4ja III-7-4en III-7-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	安田 信之 YASUDA, Nobuyuki 300-0044 日本国 茨城県 土浦市 大手町 16-26
III-7-5en	Address:	16-26, Ohtemachi, Tsuchiura-shi, Ibaraki 300-0044 Japan
III-7-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-7-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

00042PCT

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒

III-8 III-8-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-8-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-8-4ja III-8-4en III-8-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	大橋 香弥 OOHASHI, Kaya 305-0856 日本国 茨城県 つくば市 観音台 1-35-19 ルミナス観音台式番館 502
III-8-5en	Address:	Ruminasu Kannondainibankan 502 1-35-19, Kannondai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856 Japan
III-8-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-8-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-9 III-9-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-9-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-9-4ja III-9-4en III-9-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	南 裕恵 MINAMI, Hiroe 305-0061 日本国 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7 つくばね第2寮 506
III-9-5en	Address:	Tsukubanedainiryo 506 9-7, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0061 Japan
III-9-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-9-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-10 III-10-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-10-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-10-4ja III-10-4en III-10-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	永岡 淳作 NAGAOKA, Junsaku 305-0018 日本国 茨城県 つくば市 金田 1803-1
III-10-5en	Address:	1803-1, Konda, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0018 Japan
III-10-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-10-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III-11 III-11-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-11-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-11-4j a	氏名 (姓名)	村上 学
III-11-4e n	Name (LAST, First)	MURAKAMI, Manabu
III-11-5j a	あて名:	300-2635 日本国 茨城県 つくば市 東光台 1-6-8
III-11-5e n	Address:	1-6-8, Toukoudai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan
III-11-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-11-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-12 III-12-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-12-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-12-4j a	氏名 (姓名)	小林 精一
III-12-4e n	Name (LAST, First)	KOBAYASHI, Seiichi
III-12-5j a	あて名:	02478 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント オークレイロード 165
III-12-5e n	Address:	165, Oakley Road, Belmont, MA 02478 United States of America
III-12-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-12-7	住所 (国名)	アメリカ合衆国 US
III-13 III-13-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-13-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-13-4j a	氏名 (姓名)	田中 勲
III-13-4e n	Name (LAST, First)	TANAKA, Isao
III-13-5j a	あて名:	305-0051 日本国 茨城県 つくば市 二の宮 2-5-16
III-13-5e n	Address:	2-5-16, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0051 Japan
III-13-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-13-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III-14 III-14-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-14-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-14-4j a	氏名 (姓名)	川田 力
III-14-4e n	Name (LAST, First)	KAWADA, Tsutomu
III-14-5j a	あて名:	300-0027 日本国 茨城県 土浦市 木田余東台2-16-19
III-14-5e n	Address:	2-16-19, Kidamarihigashidai, Tsuchiura-shi, Ibaraki 300-0027 Japan
III-14-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-14-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-15 III-15-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-15-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-15-4j a	氏名 (姓名)	下村 直之
III-15-4e n	Name (LAST, First)	SHIMOMURA, Naoyuki
III-15-5j a	あて名:	300-1217 日本国 茨城県 牛久市 さくら台3-32-6
III-15-5e n	Address:	3-32-6, Sakuradai, Ushiku-shi, Ibaraki 300-1217 Japan
III-15-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-15-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-16 III-16-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-16-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-16-4j a	氏名 (姓名)	赤松 啓史
III-16-4e n	Name (LAST, First)	AKAMATSU, Hirofumi
III-16-5j a	あて名:	305-0031 日本国 茨城県 つくば市 吾妻4-14-3 ラ・テラス吾妻B棟1号
III-16-5e n	Address:	Ra terasu Azuma B-1, 4-14-3, Azuma, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0031 Japan
III-16-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-16-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒

00042PCT

III-17 III-17-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-17-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-17-4j a	氏名 (姓名)	尾関 直樹
III-17-4e n	Name (LAST, First)	OZEKI, Naoki
III-17-5j a	あて名:	314-0031 日本国 茨城県 鹿嶋市 大字宮中 4 3 3 1
III-17-5e n	Address:	4331, Ooaza Kyuutyuu, Kashima-shi, Ibaraki 314-0031 Japan
III-17-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-17-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-18 III-18-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-18-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-18-4j a	氏名 (姓名)	清水 寿一
III-18-4e n	Name (LAST, First)	SHIMIZU, Toshikazu
III-18-5j a	あて名:	305-0035 日本国 茨城県 つくば市 松代 2-9-19
III-18-5e n	Address:	2-9-19, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0035 Japan
III-18-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-18-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-19 III-19-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-19-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-19-4j a	氏名 (姓名)	林 憲司
III-19-4e n	Name (LAST, First)	HAYASHI, Kenji
III-19-5j a	あて名:	305-0035 日本国 茨城県 つくば市 松代 4-6-33
III-19-5e n	Address:	4-6-33, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0035 Japan
III-19-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-19-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒

III-20 III-20-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-20-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-20-4j a	氏名 (姓名)	羽下 豊和
III-20-4e n	Name (LAST, First)	HAGA, Toyokazu
III-20-5j a	あて名:	314-0112 日本国 茨城県 鹿島郡 神栖町知手中央 6-16-27 神の池桜花寮 526号室
III-20-5e n	Address:	Conoikeohkaryo 526, 6-16-27, Shittechuo, Kamisumachi, Kashima-gun, Ibaraki 314-0112 Japan
III-20-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-20-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-21 III-21-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-21-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-21-4j a	氏名 (姓名)	根木 茂人
III-21-4e n	Name (LAST, First)	NEGI, Shigeto
III-21-5j a	あて名:	305-0046 日本国 茨城県 つくば市 東 2-8-15
III-21-5e n	Address:	2-8-15, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0046 Japan
III-21-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-21-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-22 III-22-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-22-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-22-4j a	氏名 (姓名)	内藤 俊彦
III-22-4e n	Name (LAST, First)	NAITO, Toshihiko
III-22-5j a	あて名:	305-0844 日本国 茨城県 つくば市 小白裕 616-54
III-22-5e n	Address:	616-54, Kojirahazama, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0844 Japan
III-22-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-22-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

00042PCT

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒



IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において下記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名 (姓名)	古谷 馨
IV-1-1en	Name (LAST, First)	FURUYA, Kaoru
IV-1-2ja	あて名:	103-0007 日本国 東京都 中央区 日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階
IV-1-2en	Address:	Hamacho-Hanacho Building 6th Floor, 2-17-8, Nihonbashi-Hamacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0007 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3663-7808
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3639-0419
IV-1-5	電子メール	oldvaley@gol.com
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	溝部 孝彦
IV-2-1en	Name (s)	MIZOBE, Takahiko
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AU BR CA CN HU IL JP KR MX NO NZ RU US ZA
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	先の出願日	1999年07月02日 (02. 07. 1999)
VI-1-2	先の出願番号	平成11年特許願第188484号
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-2-1	先の出願日	2000年05月16日 (16. 05. 2000)
VI-2-2	先の出願番号	2000年特許願第143495号
VI-2-3	国名	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

00042PCT

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月29日 (29. 06. 2000) 木曜日 16時38分13秒

VI-3	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-3-1	先の出願日	2000年06月19日 (19. 06. 2000)	
VI-3-2	先の出願番号	2000年特許願第102786号	
VI-3-3	国名	日本国 JP	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	11	-
VIII-2	明細書	104	-
VIII-3	請求の範囲	15	-
VIII-4	要約	1	00042pct_abstract.txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	131	
	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-10	包括委任状の写し	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振り込みを証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名 (姓名)	古谷 馨	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名 (姓名)	溝部 孝彦	
受理官庁記入欄			
10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日		
10-2	図面:		
10-2-1	受理された		
10-2-2	不足図面がある		
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)		
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日		
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

00042PCT

原本（出願用） - 印刷日時 2000年06月29日（29. 06. 2000） 木曜日 16時38分13秒

10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	
------	----------------------------------	--

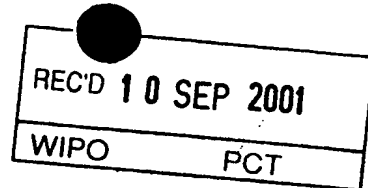
国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 00042PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04358	国際出願日 (日.月.年) 30.06.00	優先日 (日.月.年) 02.07.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48, 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04, A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) エーザイ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.12.00	国際予備審査報告を作成した日 24.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 胡田 尚則	4 P 7918 電話番号 03-3581-1101 内線 3491

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 35

請求の範囲 35 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 34 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☒ 請求の範囲 35 について、国際調査報告が作成されていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

本願式(I)において、Arがハロゲン等で置換されたフェニル基等のアリール、R1がアミノ基等、R3がアリール、ヘテロアリールあるいは置換アルキル、アルケニル等である、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン及びプリン化合物、及びそのうちの幾つかを有効成分とする医薬組成物は公知である。よって、式(I)の化学構造自体を本願の特別な技術的特徴とすることはできない。

とすれば、この国際出願には、

式(I)で示される化合物のうち、

- ・ R3がアルキル、アルケニル等である化合物
- ・ R3がフェニルあるいは置換フェニルである化合物

及び請求の範囲4に記載のR3の区分に従い、

- ・ R3が(置換)ピリジル基である化合物
- ・ R3が(置換)ピリミジル基である化合物
- ・ R3が(置換)1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である化合物
- ・ R3が(置換)ジヒドロオキソピリミジル基である化合物

並びにそれぞれの製造方法の発明、さらには、

- ・ 化合物 5-アミノ-1-メチル-2-(1H)-ピリドン シュウ酸塩
 - ・ 式(I)の化合物を有効成分とする、アデノシンA2受容体拮抗剤、糖尿病、糖尿病性合併症治療のための医薬組成物等
- の少なくとも8つの発明が包含されている。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☐ すべての部分

☒ 請求の範囲 1-34, 36 に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	9-12, 20, 22-34	有
	請求の範囲	1-8, 13-19, 21, 36	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	9-12, 20, 25, 29, 33	有
	請求の範囲	1-8, 13-19, 21-24, 26-28, 30-32, 34, 36	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-34, 36	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : JP, 10-182636, A (トーアエイヨー株式会社),
7.7月.1998 (07.07.98)
- 文献2 : WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.),
11.9月.1998 (11.09.98), p.29-35 参照,
- 文献3 : Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding affinity, and pharmacokinetic properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol.42, No.5, p.833-848
- 文献4 : Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol.33, No.8, p.2073-80
- 文献5 : US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.),
1.3月.1988 (01.03.88)
- 文献6 : US, 5552426, A (Eli Lilly and Company),
3.9月.1996 (03.09.96)
- 文献7 : US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.),
20.9月.1988 (20.09.88)
- 文献8 : Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium' Mutat. Res., 1991, Vol.263, No.2, p.93-100
- 文献9 : WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company),
18.9月.1997 (18.09.97)
- 文献10 : US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15.7月.1980 (15.07.80)

(以下、補充欄に続く)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 11-263789, A [P, X]	28. 09. 99	22. 12. 98	05. 01. 98
WO, 99/57103, A1 [P, X]	11. 11. 99	30. 04. 99	30. 04. 98

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献 1 1 : US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22.12月.1987(22.12.87)

文献 1 2 : JP, 2-306916, A (大塚製薬株式会社), 20.12月.1990(20.12.90)

文献 1 3 : Barlin, G. B. and Pfeleiderer, W., 'Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones' J. Chem. Soc. B, 1971, No.7, p.1425-1432

文献 1 4 : Tomczuk, B. E., et al., '2-Phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics' J. Med. Chem., 1991, Vol.34, No.10, p.2993-3006

説明: 文献 1-13 には、請求の範囲 1-8, 13-15 に記載の化合物が記載されている。また、これらの化合物を何らかの治療用途に用いることが文献 1、3-9 に記載されており、特に糖尿病及びその関連疾患に用いることが、文献 2 に記載されている。さらに、これらの化合物の製造方法に関して、文献 1 には、請求の範囲 3 4 に記載の方法と同一の方法が記載されている。

したがって、請求の範囲 1-8, 13-19, 21, 36 に係る発明は、新規性を有さない。

文献 1 3 には 5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドンが記載されているが、このようなアミノ基含有の化合物は安定化のため、シュウ酸等、酸性物質の塩として調整されることは通常行われることである。

よって、請求の範囲 2 2 に係る発明は、進歩性を有さない。

文献 1-7 及び 1 4 には、アシルアミノピリジン等を閉環させる、縮合イミダゾール化合物の製造方法が記載されている。また、文献 3 には 4 位アミノ基の導入を前記閉環反応の後に行うことが記載されているので、同様の反応を用いて、文献 2-5 及び 8 に記載の化合物を製造することは、当業者に自明の事項である。

よって、請求の範囲 2 3, 2 4, 2 6-2 8, 及び 3 0-3 2 に係る発明は、当業者に自明である。

請求の範囲 9-1 2 の化合物、及び式 (I) の化合物がアデノシン A 2 受容体阻害活性を有することは上記文献に記載も示唆もないため、請求の範囲 9-1 2, 2 0, 2 5, 2 9, 3 3 に係る発明は、上記文献から当業者に自明ではない。

請求の範囲 1-3 4 及び 3 6 に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年1月11日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/02400 A1(51) 国際特許分類: C07D 473/34, 473/18, 471/08,
473/40, 239/48, 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K 31/437, 31/52, 31/522, A61P 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04358

(22) 国際出願日: 2000年6月30日 (30.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/188484 1999年7月2日 (02.07.1999) JP
特願2000/143495 2000年5月16日 (16.05.2000) JP
特願2000/182786 2000年6月19日 (19.06.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京
都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

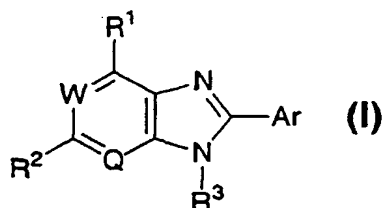
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅野 修
(ASANO, Osamu) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市柏
田3-69-21 Ibaraki (JP). 原田 均 (HARADA, Hitoshi)
[JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田2-24-27
Ibaraki (JP). 吉川誠二 (YOSHIKAWA, Seiji) [JP/JP]; 〒
305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮
407 Ibaraki (JP). 渡辺信久 (WATANABE, Nobuhisa)
[JP/JP]; 〒305-0016 茨城県つくば市大字大1888-4 コー
ポア A205 Ibaraki (JP). 井上 敬 (INOUE, Takashi)
[JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-2-1 シャ
トー東201 Ibaraki (JP). 堀添達央 (HORIZOE, Tatsuo)
[JP/JP]; 〒302-0015 茨城県取手市井野台1-14-1-503Ibaraki (JP). 安田信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP];
〒300-0044 茨城県土浦市大手町16-26 Ibaraki (JP). 大
橋香弥 (OOHASHI, Kaya) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城
県つくば市観音台1-35-19 ルミナス観音台式番館
502 Ibaraki (JP). 南 裕恵 (MINAMI, Hiroe) [JP/JP];
〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2
寮506 Ibaraki (JP). 永岡淳作 (NAGAOKA, Junsaku)
[JP/JP]; 〒305-0018 茨城県つくば市金田1803-1 Ibaraki
(JP). 村上 学 (MURAKAMI, Manabu) [JP/JP]; 〒
300-2635 茨城県つくば市東光台1-6-8 Ibaraki (JP). 小
林精一 (KOBAYASHI, Seichi) [US/JP]; 02478 マサ
チューセッツ州 ベルモント オークレイロード165
Massachusetts (US). 田中 勲 (TANAKA, Isao) [JP/JP];
〒305-0051 茨城県つくば市二の宮2-5-16 Ibaraki (JP).
川田 力 (KAWATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒300-0027
茨城県土浦市木田余東台2-16-19 Ibaraki (JP). 下村
直之 (SHIMOMURA, Naoyuki) [JP/JP]; 〒300-1217
茨城県牛久市さくら台3-32-6 Ibaraki (JP). 赤松啓史
(AKAMATSU, Hirofumi) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つ
くば市吾妻4-14-3 ラ・テラス吾妻B棟1号 Ibaraki (JP).
尾関直樹 (OZEKI, Naoki) [JP/JP]; 〒314-0031 茨城県
鹿嶋市大字宮中4331 Ibaraki (JP). 清水寿一
(SHIMIZU, Toshikazu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つ
くば市松代2-9-19 Ibaraki (JP). 林 憲司 (HAYASHI,
Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-6-33
Ibaraki (JP). 羽下豊和 (HAGA, Toyokazu) [JP/JP]; 〒
314-0112 茨城県鹿島郡神栖町知手中央6-16-27 神
の池桜花寮526号室 Ibaraki (JP). 根木茂人 (NEGI,
Shigeto) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-8-15
Ibaraki (JP). 内藤俊彦 (NAITO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒
305-0844 茨城県つくば市小白谿616-54 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) ; 〒
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビ
ル6階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: FUSED IMIDAZOLE COMPOUNDS AND REMEDIES FOR DIABETES MELLITUS

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾール化合物及び糖尿病治療薬

(57) Abstract: Novel fused imidazole compounds of general formula (I),
pharmacologically acceptable salts thereof, or hydrates of both, exhibiting
adenosine A2 receptor antagonism and being effective in the prevention and
treatment of diabetes mellitus and complications of diabetes; wherein R¹ is
optionally alkylated amino or the like; R² is hydrogen, alkyl, or the like; R³
is optionally substituted aryl, a pyridinone group, a pyrimidinone group, or
the like; Ar is an optionally substituted aryl or heteroaryl group, or the like;
and Q and W are each independently N or CH.

[続葉有]

WO 01/02400 A1



(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, ZA.

添付公開 類:
— 国際調査報告書

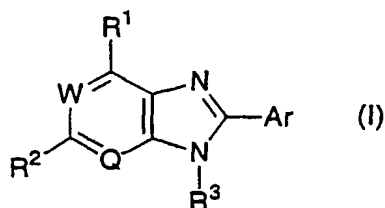
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、アデノシンA2受容体拮抗作用基づいた新しいタイプの糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤を提供する。

すなわち、一般式 (I)



(式中、R¹はアルキル基で置換されていてもよいアミノ基などを、R²は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基などで置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基などを、R³は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ピリジノン基、ピリミジノン基またはピラジノン基などを、Arは置換基を有していてもよい、アリール基またはヘテロアリール基などを、QおよびWは同一または異なってNまたはCHをそれぞれ意味する) で表され、アデノシンA2受容体拮抗作用を有し、糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である新規な縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

明細書

縮合イミダゾール化合物及び糖尿病治療薬

技術分野

本発明は、糖産生阻害作用と末梢での糖利用促進作用に基づく血糖降下作用・耐糖能改善作用を有する新規なプリン化合物、およびその糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療薬に関する。更に詳しくはアデノシンA2受容体アンタゴニストである新規なプリン化合物、およびアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用に基づく糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。

従来技術

糖尿病の治療剤としては種々のビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかしながら、ビグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため使用が限定されており、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖降下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こすので使用上の注意を要する。

糖尿病には眼、腎、神経系、心血管系、皮膚などに、種々の合併症が認められ、頻度が高く、糖尿病に特異的な合併症は網膜症、腎症、ニューロパシーである。一般に合併症は正常に近い血糖コントロールを達成することにより減少すると考えられている（最新医学大辞典、1988年医歯薬出版）。糖尿病性網膜症（特に増殖網膜症）においては血管新生がその成因の中心をなしているが、アデノシンA2受容体の活性化が網膜の低酸素による血管新生を促進する（Takagi, H. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci, 37巻, 1311-1321 and 2165-2176, 1996）。

アデノシンは生体に広く存在するヌクレオシドで、心脈管器系、中枢神経系、呼吸器系、腎、免疫系等に対して生理的作用を有している。アデノシンの作用はG蛋白質が関与する少なくとも4つの受容体、A1、A2a、A2bおよびA3を介し

て発揮される (Fredholm, B. B. et al., (1994年), Pharmacol. Rev., 46巻, 143-156頁)。1979年にアデノシン受容体はまず薬理作用とアデニレート シクラーゼ関与に基づいてA1およびA2に分類された (Van Calker, D. et al., (1979年), J. Neurochem., 33巻, 999-1003頁)。さらに、A2受容体はアデノシンおよびアデノシンA2アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性が高いか低いかに基づいてA2aおよびA2bのサブタイプに分類された (Burns, R. F. et al., (1986年), Mol. Pharmacol., 29巻, 331-346頁; Wan, W. et al., (1990年), J. Neurochem., 55巻, 1763-1771頁)。これらの受容体の生理的、病理的意義は中枢神経系、循環器系等では徐々にではあるが明らかにされてきている。

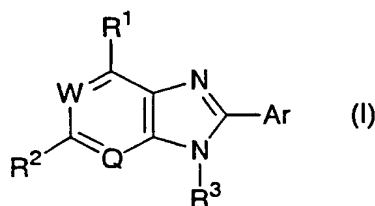
糖代謝に関しては以下のような報告がある。骨格筋標本を用いた実験で、アデノシンはA1受容体へのアゴニスト作用によりインスリン感受性を低下させて糖の取り込みを抑制し、A1受容体アンタゴニストはインスリン感受性を上昇させる [Challis, R. A., Biochem. J., (1984年), 221巻, 915-917頁; Challis, R. A., Eur. J. Pharmacol., (1992年), 226巻, 121-128頁]。脂肪細胞においてはアデノシンはA1受容体を介してインスリンの感受性を高めて糖の取り込みを促進する [Vannucci, S. J., (1992年), 288巻, 325-330頁]。また、W095/18128およびW098/03507にはA1受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤が開示されおり、A1受容体に関する報告は多い。一方、アデノシンA2受容体に関しては、W09701551にA2a受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤を示唆する簡単な記載はあるが、その根拠は全く示されていない。TIPS., (1993), 14巻, 360-366頁に肝細胞での糖新生促進にアデノシンA2受容体の関与が示唆されているが具体的記載は全くない。またこれらとは対照的に、W09801459はA2受容体アゴニストの糖尿病治療剤について記載しているが、アデノシンA2受容体アンタゴニストについては全く記載が無い。このように糖尿病の治療剤としてのアデノシンA2受容体アンタゴニストの位置付けは混沌としている。

本発明は、使用上いろいろ制限のある従来のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系糖尿病治療剤とは異なる新しい作用機序に基づく糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤を提供することを課題とする。

発明の開示

本発明者等は種々検討を重ねた結果、アデノシン受容体のアンタゴニストが新しいタイプの、糖尿病の予防・治療剤となりうることを見出した。即ち、自然発症糖尿病マウスの高血糖はアデノシン受容体アンタゴニストで改善された。この作用は内因性アデノシンにより促進された肝臓からの糖原分解反応および糖新生作用が拮抗剤により阻害された結果と推察された。この知見を基に、糖尿病の予防・治療剤として優れた血糖降下作用および耐糖能改善作用を有する化合物の探索を重ね、下記一般式 (I) で示される新規縮合イミダゾール化合物を見出した。更にその作用機序を詳細に検討の結果、アデノシン受容体アンタゴニスト作用の中でもアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用が血糖降下および耐糖能改善作用を示す本質であることを見出し、アデノシンA2受容体アンタゴニストを新しいタイプの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤として本発明を完成させた。

本発明に関する新規な縮合イミダゾール化合物は下記一般式 (I) で示され、



式中、R¹は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8アルキル基、または5) 式-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) を意味し、

R²は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式-NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、

もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR⁶およびR⁷は結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、 4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、 5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、 6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または 7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R³は 1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、 2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、 3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、 4) 置換基を有していてもよいアリール基、 5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、 6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、 b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または b-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、 7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、 b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または b-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または 8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル

基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb-3) C3~C6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC1~C6アルキル基またはC3~C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC1~C6アルキル基またはC3~C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。但し上記において、R²が4) ハロゲン原子、水酸基、C1~C4アルキル基またはC3~C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2~C8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC1~C4アルキル基で置換されていてもよいC3~C8アルケニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC1~C4アルキル基で置換されていてもよいC1~C8アルキル基の場合は、R³は3) ハロゲン原子、水酸基またはC1~C4アルキル基で置換されていてもよいC1~C8アルキル基、または4) 置換基を有していてもよいアリール基ではないものとする。で表される縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR²が水素原子である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR³が、1) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、2) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C

6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR³が1) 置換基を有していてもよいピリジル基、2) 置換基を有していてもよいピリミジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてArが置換基

を有していてもよいアリール基である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてArがハロゲン原子で置換されているフェニル基である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR¹が式-NR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。）である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR¹がアミノ基である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR¹がアミノ基で、R²が水素原子で、R³が1) 水酸基またはC 1～C 6 のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または2) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてQまたはWがNである縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR¹がアミノ基で、R²が水素原子で、R³は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR¹がアミノ基で、R²が水酸基とC 4～C 6 シクロアルキル基で置換されているC 2 アルキニル基で、R³がC 3 アルケニル基で、Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である縮合イミダゾール化合物または

薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記において、以下の群から選ばれる縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物、1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、2) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノールである。

本発明は、上記式 (I) 中、Q および W が窒素原子を意味するプリン化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。また、本発明は、上記式 (I) 中、Q および W が $-CH$ を意味するベンゾイミダゾール化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。更に、本発明は、上記式 (I) 中、Q および W の一方が N、他方が $-CH$ を意味するイミダゾピリジン化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。

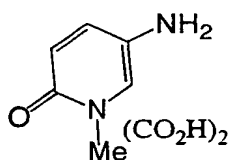
本発明は、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA2受容体拮抗剤及び上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物を提供する。

本発明は、薬理学上有効量の上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を患者に投与して、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理

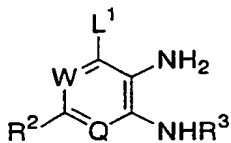
学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病もしくはアデノシン A 2 受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療する方法を提供する。

また、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤もしくはアデノシン A 2 受容体拮抗剤の製造に用いる上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物の用途を提供する。

本発明は、本願化合物を合成するのに有用な中間体である下記式



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩；および本発明化合物ならびに本発明化合物の合成中間体の製法である、下記一般式



(A2)

(式中、 L^1 はハロゲン原子を意味し、

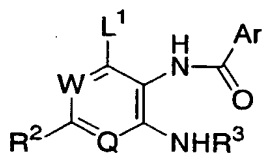
R^2 は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式 $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5 アシル基、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または R^6 および R^7 は結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。)、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8 アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8 アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基ま

またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R³は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

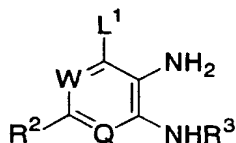
QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式ArCOX (式中、Xはハロゲン原子を、Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリ

ール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。) で表されるアシル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式



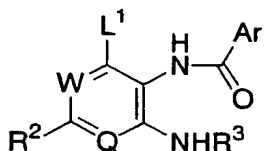
(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



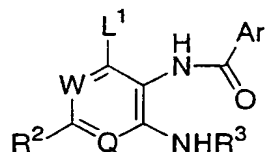
(A2)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式 $ArCOX$ (式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式



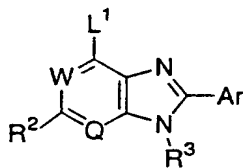
(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)
 で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記において R^3 がN-C 1～C 8 アルキル-2-オキソピリジニル基であるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



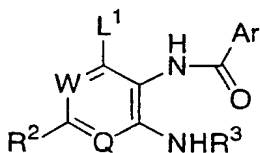
(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)
 で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

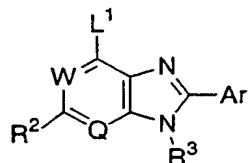
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)
 で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



(A3)

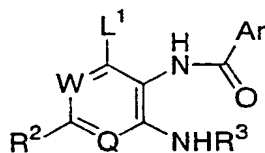
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)
 で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) を塩酸存在下あるいはアシルアミ

ノピリジン誘導体 (A3) の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



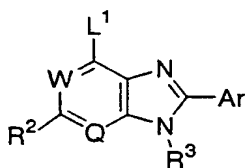
(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



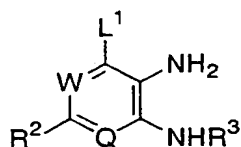
(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) をNMP (1-メチル-2-ピロリドン) 中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



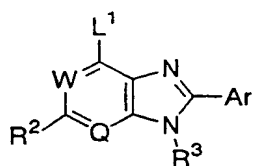
(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記において R^3 がN-C 1 ~ C 8 アルキル-2-オキソピリジニル基であるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



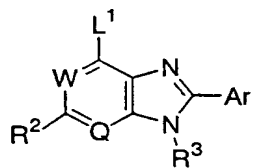
(A2)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式 $ArCOX$ (式中、 X 、 Ar は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物反応させ、次いで閉環反応に付すことを特徴とする、下記一般式



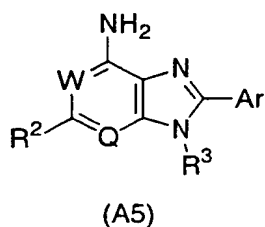
(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記においてアミノピリジン誘導体 (A2) をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体 (A4) に導くことを特徴とするイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式

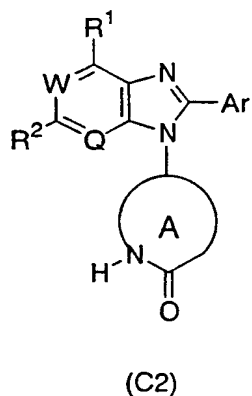


(A4)

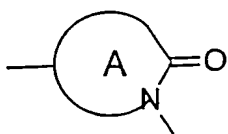
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) をアミノ化することを特徴とする、一般式



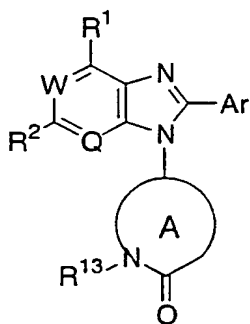
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体 (A5) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記において R^3 がN-C 1～C 8アルキル-2-オキソピリジニル基であるアミノイミダゾピリジン誘導体 (A5) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；および下記一般式



(式中、 R^1 は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8アルキル基、または5) 式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒になって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) を意味し、式

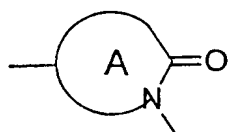


はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味し、 R^2 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (C2) をアルキル化することを特徴とする、一般式



(C3)

(式中、 R^{13} はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基を意味し、 R^1 、式



R^2 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (C3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法に関する。

一般式 (I) において、 R^1 、 R^3 およびArの定義に見られる「置換基を有していてもよい」—例えば置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、その他などにおける—とは、各基が例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；

シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルなどのC 1～C 8アルキル基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などのC 1～C 8アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、パーヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基などの環状アミノ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；無置換またはC 1～C 4のアルキル基で置換されたスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ピリジルメチル基、ピリジルエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基；オキソ基などから選ばれる基で置換されて

いてもよいことを意味する。

R^1 、 R^2 および R^3 の定義におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

R^1 、 R^2 および R^3 の定義に見られるC 1～C 4、C 1～C 6またはC 1～C 8アルキル基とは、炭素数1-4、1-6または1-8の直鎖あるいは分岐状のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、*n*-ヘプチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、*n*-オクチル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-メチル-2-エチルペンチル基等をあげることができる。

R^1 、 R^2 および R^3 の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基などの炭素数3-8のシクロアルキル基を意味する。

R^3 の定義にみられるC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基とは、上に述べたC 1～C 4アルキル基にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの炭素数3-6のシクロアルキル基が結合している基を意味する。

R^2 および R^3 の定義にみられるC 3～C 8アルケニル基と、直鎖あるいは分岐状のアルケニル基、例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などを意味する。

R^2 の定義にみられるアシル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカ

ルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ピペロニロイル基、ガロイル基等のヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基又は各種アミノ酸から誘導される基などを意味する。

R³およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基等を意味する。

R³およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基におけるヘテロアリール基とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1～4個含まれている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、ピロリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチェニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンツイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基等を意味する。

なお、上記ヘテロアリール基のうち窒素原子を含有するヘテロアリール基において、窒素原子に隣接する炭素原子上に水酸基が結合している場合は、その互変異性体である-NH-オキソ体をも意味する。

R³の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のC 1～C 8アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換されたC 1～C 8アルキル基、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化C 1～C 8アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどのC 1～C 8アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル等のC 1～C 8アルコキシカルボニルオキシC 1～C 8アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシC 1～C 8アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリール基、4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシC 1～C 8アルキル基、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルなどの（置換ジオキサレン）C 1～C 8アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換C 1～C 8アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシC 1～C 8アルキル基などをあげることができる。更に種々の酸アミドとなってもよい。要するに生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となりうるものであれば、いかなるものもカルボキシル基の保護基となり得る。

R³、R⁴、R⁵およびR⁷の定義にみられる「結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5飽和の環状アミノ基とはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン等を意味する。これらの環はハロゲン原子で置換されていてもよいC

1～C4アルキル基で置換されていてもよい。

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味し、窒素原子がより好ましい。

ここで、R¹は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、または5) 式-NR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にあって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、好ましくは2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、または5) 式-NR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にあって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、より好ましくは2) 水酸基、4) 置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、または5) 式-NR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にあって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子

を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)を意味し、さらにより好ましくは5)式-NR⁴R⁵(式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)を意味する。

ここで、R²は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式-NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR⁶およびR⁷は結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、好ましくは1) 水素原子、2) ハロゲン原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、より好ましくは1) 水素原子、2) ハロゲン原子、4)

ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、さらに好ましくは1) 水素原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、さらにより好ましくは1) 水素原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味し、これより好ましくは1) 水素原子、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味し、もっとも好ましくは水素原子を意味する。

ここで、R³は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソ

ピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、好ましくは2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または

保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、より好ましくは2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジニル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、さらに好ましくは5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、また

はb-3)置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb-3) C3~C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb-3) C3~C6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、さらにより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb-3) C3~C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC1~C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、またはb

— 3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、これより好ましくは 6) a) ハロゲン原子または C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b—1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基、b—2) 置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル—C 1～C 4 アルキル基、または b—3) 置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基、または 7) a) ハロゲン原子または C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b—1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基、b—2) 置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル—C 1～C 4 アルキル基、または b—3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジニル基であり、これよりさらに好ましくは 6) a) ハロゲン原子または C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b—1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基、b—2) 置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル—C 1～C 4 アルキル基、または b—3) 置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基であり、これよりさらに好ましくは 6) a) ハロゲン原子または C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b—1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基であり、もっとも好ましくは 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基または 1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル基である。

また、R³は前記の定義を意味するが、R²が i) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4 アルキル基または C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい C 2～C 8 アルキニル基、ii) ハロゲン原子、水酸基または C 1～C 4 アルキ

ル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、または i i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味する場合は、R³は i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または i i) 置換基を有していてもよいアリール基は意味しないものとする。

この場合において、R²が i) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、 i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、または i i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味する場合は、

R³は 1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、 2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、 5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、 6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、 b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または b-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、 7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、 b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または b-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または 8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子が b-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC

1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、好ましくは5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、より好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハ

ロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、さらにより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基を意味し、これより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基意味し、これよりさらに好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキ

ル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基であり、もっとも好ましくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基または1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である。

ここで Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、より好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、または3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基を意味し、さらに好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、または2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味し、さらにより好ましくは置換基を有していてもよいアリール基を意味し、もっとも好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

本発明において不斉原子を有する化合物はその光学活性体も本発明に含まれることは言うまでもない。さらに本発明には水和物も含まれる。

本発明における薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用である。

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、経口投与でも、非経口投与でもよい。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤として投与することができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-1000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg-3000 μ g/kgであり、好ましくは約3 μ g/kg-1000 μ g/kgである。

本発明の化合物を製剤化するには、通常の製剤用担体を用い、常法により行うことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤と

しては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

また着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤及び顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

一方、注射剤、点眼剤等を製造する場合は主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

また、溶解補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

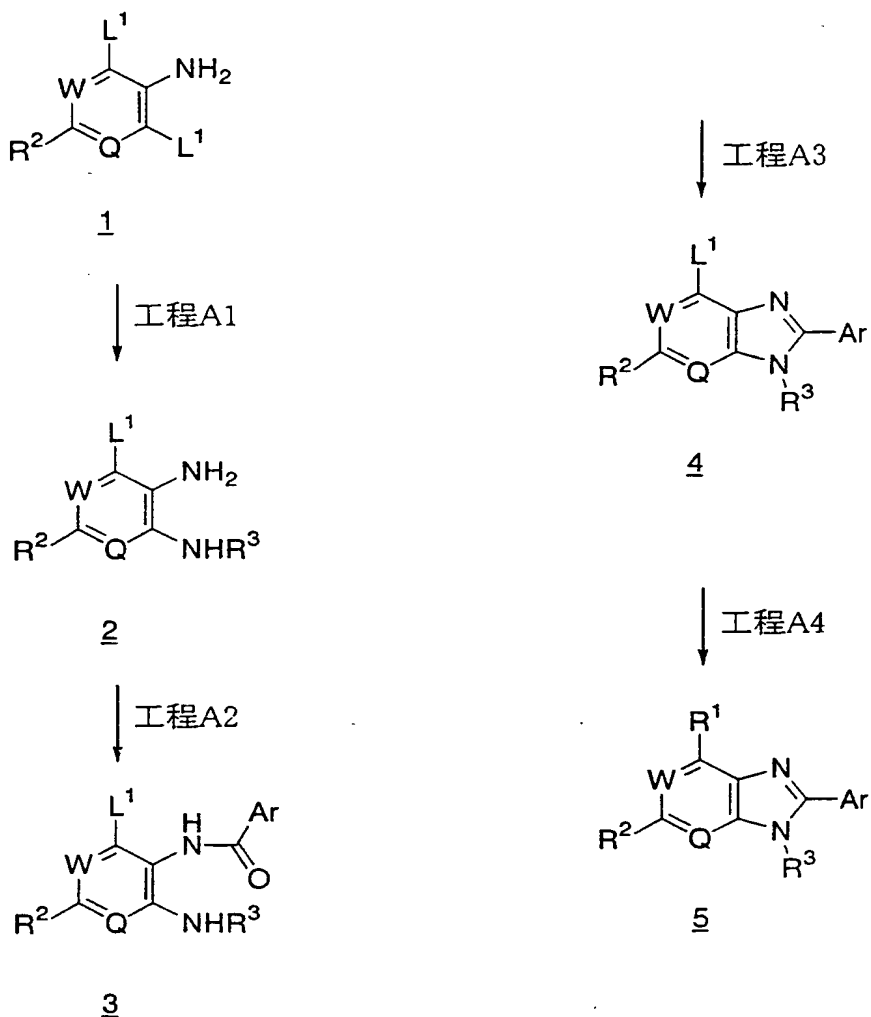
安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

また、軟膏剤を製造する場合は、必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。

本発明の新規なプリン化合物は一般に知られている方法を組み合わせることによって、製造することができる。以下に本発明化合物群の主な一般的製造方

法を掲げる。

[製造方法A]



(式中、 L^1 はハロゲン原子を意味し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基を意味する。)

工程A1；本工程は、公知の方法に準じて合成される化合物5-アミノ-4, 6-ジハロゲノ-2-ピリミジン $\underline{1}$ を各種1級アミン誘導体とを溶媒中で反応させて4位のハロゲン原子のみをアミン誘導体と置換し4, 5-ジアミノピリミジン誘導体 $\underline{2}$ を製造する工程である。

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミ

ン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉍酸、好ましくは塩酸共存下で行うが、塩酸の非共存化にそのカルボン酸塩を用いて行うこともできる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、NMP（1-メチル-2-ピロリドン）；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。上記の反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には、アルコール類と水の混合溶媒を用いることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～各溶媒の沸点が好適であるが、さらに好ましくは還流する温度である。

工程A2；本工程は、4,5-ジアミノピリミジン誘導体2にArCOX（式中、Xはハロゲン原子を、Arは前記を意味する。）を作用させて5-アシルアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

反応はピリジン中または塩基の存在下に反応に関与しない溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエンなどを用いて、0℃から室温で行われる。

工程A3；本工程は、ピリミジン環上の隣接するアシルアミノ基と置換アミノ基を脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体4を製造する工程である。

反応は、オキシ塩化リン中還流下に行われる。また、塩酸存在下に行うこともできる。さらに、NMP中で加熱することにより反応させることもできる。

なお、工程A2、A3をワンポット反応で進めることもできる。

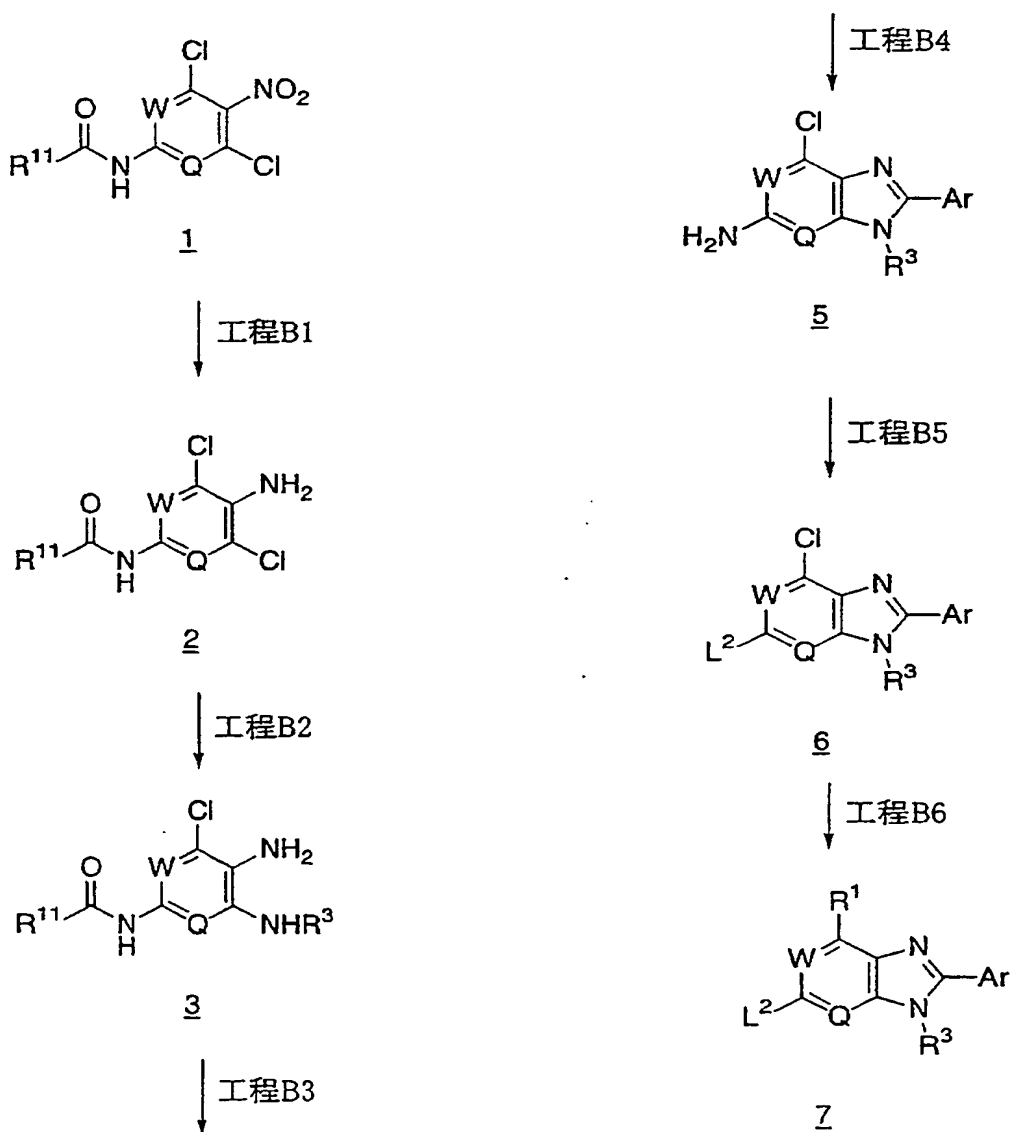
工程A4；本工程は、上記プリン誘導体4の6位のハロゲン原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-8,9-ジ置換プリン誘導体5を製造する工程である。

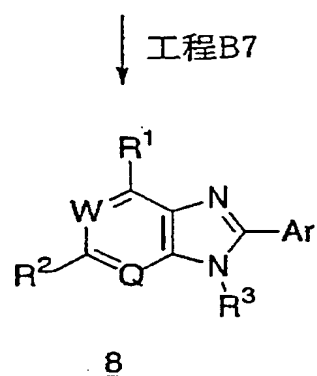
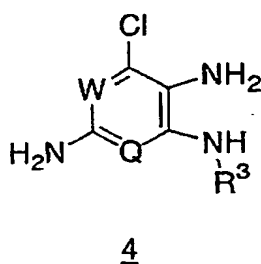
アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。

[製造方法B]





(式中、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。 R^{11} はC1～C4のアルキル基を意味する。)

工程B1；本工程は、公知の方法で製造される2-アシルアミノ-4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン誘導体1のニトロ基を接触還元、金属及び金属塩還元、または金属水素化物により還元して、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を製造する工程である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-Cあるいは PtO_2 などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。金属及び金属塩還元は含水または無水のメタノールまたはエタノールなどのアルコール系、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン溶媒中亜鉛末-塩酸、塩化第一スズ-塩酸、鉄-塩酸などで行われる。金属水素化物による還元はメタノールまたはエタノールあるいはテトラヒドロフラン溶媒中、Pd-水素化ホウ素ナトリウム、 $NiCl_2(PPh_3)_2$ -水素化ホウ素ナトリウム、塩化第一スズ-水素化ホウ素ナトリウムなどを用いて行われる。

工程B2；本工程は、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を1級のアミン誘導体と反応させて、4位のクロロ原子のみをアミノ誘導体に置換し、4,5-ジアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉍酸、特に塩酸、の存在下に反応を行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～還流が好適であるが、さらに好ましくは還流である。

工程B3；本工程は、上記2-アシルアミノピリミジン誘導体3の2位のアミノ基の保護基であるアシル基を脱離し、2-アミノピリミジン誘導体4を製造する工程である。

反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、鉍酸またはアルカリ水溶液を作用させは行われる。反応は室温でも進行するが加熱下が好ましい。

この工程は工程B2のアミノ誘導体との置換条件によっては先の工程B2で完了することもあり、その場合は省略される。

工程B4；本工程は、ピリミジン環上の隣接する4位と5位のアミノ基とアルデヒド類とを脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体5を製造する工程である。

反応は、5位のアミノ基とアルデヒド誘導体とを縮合してシフの塩基とした後、塩化第二鉄、などを作用させて、閉環することにより行われる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールの様なアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなど

である。反応は0～100℃、好適には室温で行われる。シフの塩基製造の際、酢酸を添加することが好ましい。

工程B5；本工程は、2-アミノプリン誘導体6のアミノ基をザンドマイヤー反応によりハロゲン原子に変換し、2,6-ジハロゲノプリン誘導体6を製造する工程である。

反応は、亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化してジアゾニウム基とし、続いてジアニウム基をハロゲン化第一銅によりハロゲン原子へ変換することによって行われる。ジアゾ化反応において亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル類を用いる場合には特に酸は必要とせず、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中にハロゲン化第一銅およびハロゲン化メチレンを加えて加熱下にアミノ基をハロゲン原子に変換できる。本発明においてはハロゲン化第一銅としてはヨウ化第一銅、ハロゲン化メチレンとしてはジヨードメタンを用い、2-ヨードプリン誘導体に変換するのが最も好ましい。

工程B6；本工程は、6-クロロ-2-ヨードプリン誘導体6の6位のクロル原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-ヨードプリン誘導体8を製造する工程である。

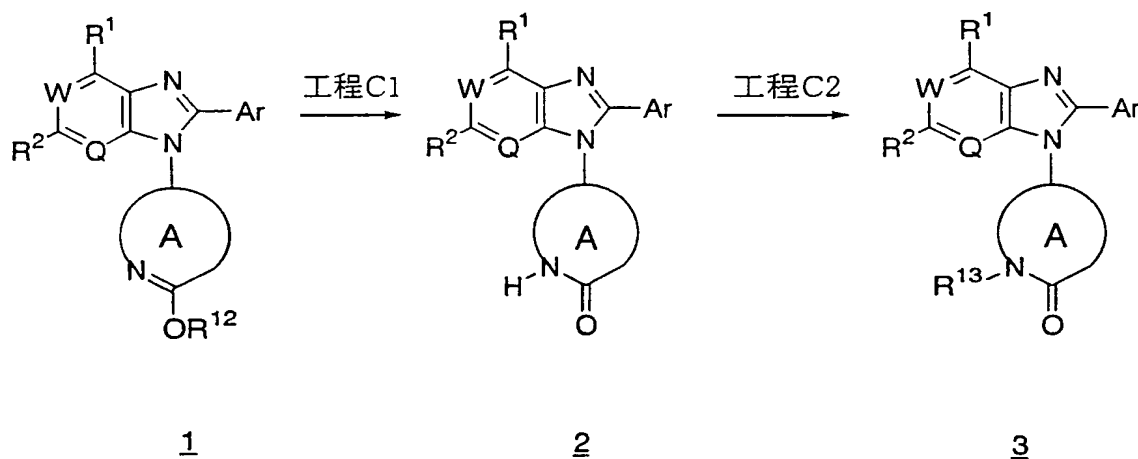
アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。
工程B7；本工程は2-ハロゲノプリン誘導体7の2位のハロゲン原子を選択的にエチニル側鎖とカップリング反応を行い、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体8を製造する工程である。

反応は、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0～100℃が好適でさらに好ましくは室温である。

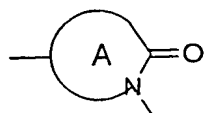
[製造方法C]



(式中、R¹、R²、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を、R¹²はC 1～C 8アルキル基、R¹³はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基を意味する。式



はピリジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を意味し、式



はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味する。)

本製造方法Cは製造方法AまたはBで得られたR³が α -アルコキシ含窒素ヘテロアリール化合物のアルコキシ基を加水分解して α -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリール誘導体を製造する方法、あるいはこれらの環の窒素原子に置換基を導入する製造方法である。

工程C1；本工程は、9- α -アルコキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体1のアルコキシ基を加水分解して、9- α -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体2を製造する工程である。

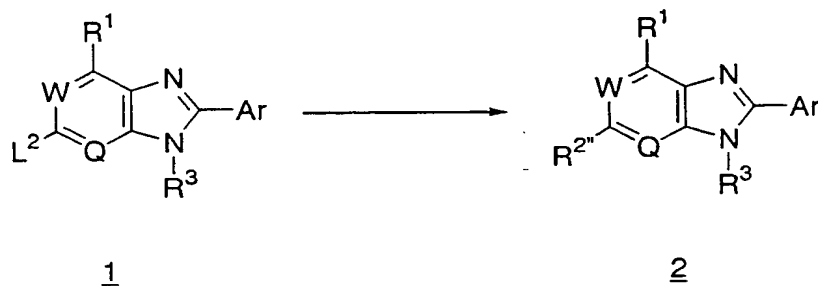
反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液の存在下に、室温から100℃で行われる。

工程C2；本工程は、上で得られた9- α -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体2の窒素原子に置換基を導入する工程である。

反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物、ハロゲン化フルオールアルキル化合物、アルコキシカルボニルアルキルハロゲン化合物、各種スルホン酸エステル化合物等と反応することにより行われる。

塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはナトリウムアルコキシドが、溶媒としてはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。反応温度は0℃～100℃で行われる。

[製造方法D]



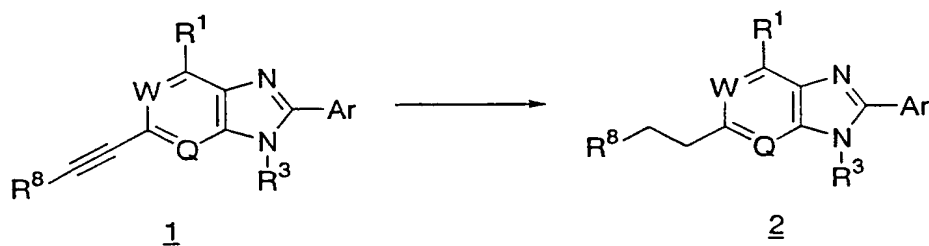
(式中、 $R^{2'}$ はC 1～C 8 アルコキシ基を意味し、 R^1 、 R^3 、 L^2 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造方法Dは、製造方法Bで得られた化合物7の2位のハロゲン原子をC 1～C 8 アルコキシ基に変換する方法である。

反応は、 L^2 がいかなるハロゲン原子でも進行するが、ブロモ原子が好ましい。ヨード原子誘導体は臭化水素酸溶液と処理すると容易にブロモ誘導体に変換される。

反応はナトリウムまたはカリウムアルコキシドと反応させて行われる。

[製造方法E]



(式中、 R^8 はC 1～C 4 アルキル基を意味し、 R^1 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造法は、製造方法Bで得られた化合物8のエチニレン基を接触還元により還元してアルキル誘導体を得る方法である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-Cあるいは PtO_2 などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限

定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

次に本発明のプリン化合物の優れた効果を説明するために薬理実験例を示す。

新規なプリン化合物の効果

1) アデノシンA2a受容体結合実験

Receptor Biology Inc. より、アデノシンA2a受容体を過剰発現させた膜標本を購入し、これを用いて、アデノシンA2a受容体結合実験をおこなった。購入した膜標本を22.2 μ g/mlの濃度になるようにIncubation buffer (20mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 100mM NaCl, pH7.4)を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウムで標識した³H-CGS21680 (500nM; 30Ci/mmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA2aの受容体結合 (³H-CGS21680) に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、IC₅₀を算出した。

阻害率 (%) = $[1 - \{(\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})] \times 100$

全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CGS21680結合放射エネルギーである。非特異的結合は、100 μ M RPIA存在下での³H-CGS21680結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CGS21680結合放射エネルギーである。

阻害定数 (K_i値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

実施例5および実施例20の化合物の阻害定数 (K_i値) は、それぞれ0.0032および0.0096であった。

2) アデノシンA2b受容体発現細胞における、NECA刺激cAMP産生の抑制を指標とした試験化合物の評価

ヒトアデノシンA2b受容体cDNAをCHO K1細胞で過剰発現させた。この細胞を 1.5×10^5 cells/well で24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。アデノシンアゴニストであるNECA (30nM) 刺激によって産生されるcAMP量は、試験化合物共存下では、どの程度抑制されるかを指標として、試験化合物のA2b受容体に対する親和性を評価した。つまり、Krebs-Ringer-Bicarbonate buffer (KRB) (:mM) (NaCl 118, KCl 4.8, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, CaCl_2 3.4, HEPES 10, NaHCO_3 25, pH:7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキュベーションを行う。続いて、Ro-20-1724 (phosphodiesterase inhibitor) 600 μM 、NECA (180nM) と反応液中の6倍濃い濃度の試験化合物を含む混合溶液を100 μl /well で加える。この15分後に、0.1N HCl (300 μl /well) と反応液を置き換えることにより反応を止める。cAMPの測定は、Amersham cAMP EIA Kitを用いて行った。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{BasalのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{BasalのcAMP量}) \}] \times 100$$

これより、 IC_{50} を求めた。

実施例5の化合物の IC_{50} は0.011 μM であった。

3) ラット初代培養肝細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

Wistar 系雄性ラットの肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、5 % 子ウシ血清、 10^{-6} M インスリン、 10^{-7} M デキサメサゾンを含むWilliam's Medium E 培地で初代培養する。1日後、肝細胞を10 mM HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン を含むKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer (mM) (NaCl 118, KCl 4.8, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, CaCl_2 3.4, HEPES 10, NaHCO_3 25) pH 7.4 (KRB) で洗浄後、KRBを加え、37℃でインキュベートする。30分後、NECA (N-ethylcarboxamide adenosine) (最終濃度 ; 0.1 μM) と被験化合物を同時に加えさら

に1時間インキュベートし、インキュベーションメディウム中に放出されたグルコース量を測定した。

実施例5および実施例20の化合物のNECA刺激グルコース放出抑制の IC_{50} (μ M) はそれぞれ0.0076および0.0084であった。

4) 自然発症糖尿病マウス (KK- A^y /Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群7例の雄性KK- A^y /Ta Jclマウス (日本クレアより購入)。

被検化合物の調製および投与：表1に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈より採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15 μ lを採取し、直ちに0.6 M過塩素酸135 μ lに混合する。遠心分離 (1500 g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン (株)) して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業 (株)) を用いて測定した。

結果は表1に示した。

結果は投与5時間後血糖値の投与前血糖値に対する%比±標準誤差で示した。データを一元配置分散分析後Dunnett型多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りと判定した。

表1：自然発症糖尿病マウス(KK- A^y /Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		72.5 ± 3.7	
実施例5	10	47.3 ± 7.2	**

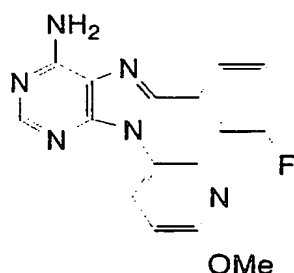
(** ; $p < 0.01$ vs. 溶媒対照)

以上のように本発明化合物は、アデノシンA2受容体アンタゴニスト作用を有し、糖尿病病態モデルに対して明確な効果を示した。さらに、本発明化合物は、糖負荷試験の耐糖能障害についての検討においても改善作用を示し、肝臓のみならず末梢でも作用していることが確認された。

次に、本発明の新規なプリン化合物合成法を列記するが、その目的とするところは本発明の理解を容易にするためであり、これらによって本発明がこれらの化合物に限定されるものではないことはいうまでもない。

実施例 1

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン



(1) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン塩酸塩の合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (10.0 g, 45.2 mmol; 東京化成社製) の水 (100 ml)-エタノール (15 ml) 懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン (8.7 g, 70.1 mmol) および濃塩酸 (1.5 ml) を順次加えた後、3時間加熱還流した。放冷後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物 (6.6 g, 72%) を赤褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.78 (1H, s).

(2) N1-[4-クロロ-6-[(メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミドの合成

(1) で得た化合物 (6.6 g, 22.9 mmol) のピリジン (66 ml) 懸濁液に窒素雰囲気下0-5℃にて塩化 3-フルオロベンゾイル (9.6 ml, 79.0 mmol) を80分間かけ

て滴下した後、そのまま5時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N塩酸 (x1) にて洗浄した。1N塩酸層を酢酸エチル (x2) にて抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (x1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (6.5 g, 76%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.33 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.16 (1H, s).

(3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン の合成

(2) で得た化合物 (435 mg, 1.16 mmol) のオキシ塩化リン (30 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルにて希釈した後、水 (x3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (x2) および飽和食塩水 (x1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (248 mg, 60%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.93 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.79 (1H, s).

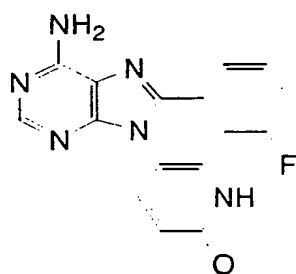
(4) 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン の合成

(3) で得た化合物 (1.0 g, 2.81 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (40 ml)-濃アンモニア水 (20 ml) 懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、11時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (928 mg, 98%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.91 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26–7.33 (2H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.43–7.49 (1H, m), 7.50 (2H, br s), 7.81 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 2

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 1 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン (890 mg, 2.65 mmol) の濃臭化水素酸水溶液 (12 ml) 懸濁液を 100℃ にて、15 分間攪拌した。放冷後、反応液を 5N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、生じた固形物を濾取、水、酢酸エチルおよびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (767 mg, 90%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.29–7.36 (1H, m), 7.40–7.56 (6H, m), 7.70 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.15 (1H, s).

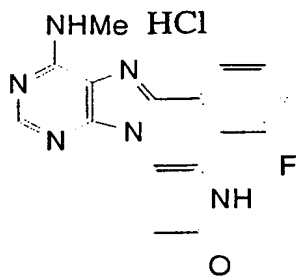
この化合物 (200 mg, 0.621 mmol) をメタノール-4N 塩酸/酢酸エチル (10 drop s) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、塩酸塩 (189 mg, 85%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.36–7.43 (1H, m), 7.44–7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.47 (1H, s).

MS m/e (ESI): 323 (MH^+).

実施例 3

5-[8-(3-フルオロフェニル)-6-(メチルアミノ)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ

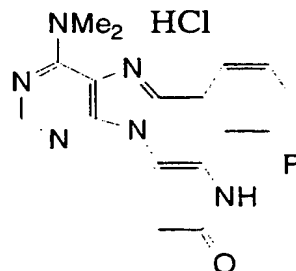
-2-ピリジノン・塩酸塩

実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにモノメチルアミンを用い、以下実施例 2 と同様にして合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.10 (3H, br s), 6.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.41 (1H, s).

MS m/e (ESI): 337 (MH^+).

実施例 4

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

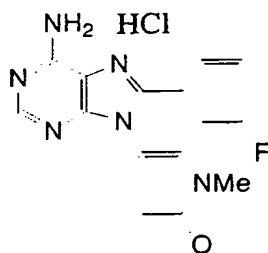
実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにジメチルアミンを用い、以下実施例 2 と同様にして合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.56 (6H, br s), 6.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.32 (1H, s).

MS m/e (ESI): 351 (MH^+).

実施例 5

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ

ロ-2-ピリジノン塩酸塩

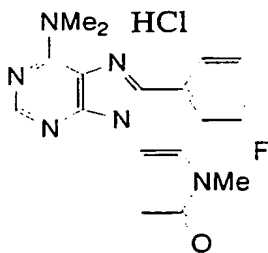
実施例2の5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1.0 g, 3.10 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。1時間後、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を追加し、さらに1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、0-6℃にて60-70% 水素化ナトリウム(136 mg, 3.40 mmol)を加え、攪拌した。30分後、ヨードメタン(0.29 ml, 4.66 mmol)を滴下し、さらに攪拌した。20分後、濃アンモニア水(10 ml)を加え、室温にて攪拌した。16時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。水層を酢酸エチル(x4)にて抽出した後、合わせた有機層を1N 水酸化ナトリウム水溶液(x1)および飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチルにて懸濁した後、固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物のフリー体(703 mg)を得た。フリー体をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 ml)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(697 mg, 60%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 337 (MH⁺).

実施例6

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,

2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

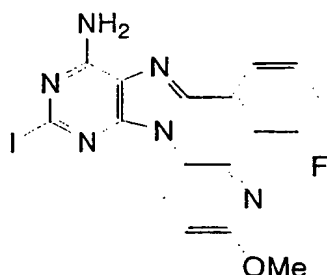
実施例 4 の5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩 (130 mg, 0.336 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、0-6℃にて60-70% 水素化ナトリウム (28 mg, 0.700 mmol) を加え攪拌した。1時間後、ヨードメタン (23 μ l, 0.369 mmol) を滴下し攪拌した。30分後、60-70% 水素化ナトリウム (17 mg, 0.425 mmol) を、さらに30分後、ヨードメタン (23 μ l, 0.369 mmol) を追加し、攪拌した。30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、1N塩酸 (x1) にて抽出した。1N塩酸層を1N 水酸化ナトリウム水溶液にて、pH = 9-10に調整し、酢酸エチル (x1) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-4N塩酸/酢酸エチル (1.5 ml) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (90 mg, 67%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.46 (3H, s), 3.56 (6H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 365 (MH^+).

実施例 7

8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン
ミン



(1) N1-(5-アミノ-4,6-ジクロロ-2-ピリミジニル)アセトアミドの合成

N1-(4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド (100 g, 0.40 mol) およびラネーニッケル (100 g, wet) をメタノール (1.5 L) に懸濁した後、水素雰囲気下、常温、常圧にて5時間激しく攪拌した。ニッケルを濾去した後、濾液を濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチルにて結晶化した後、結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 (44.6 g, 51%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 2.05 (3H, s), 5.78 (2H, s), 10.53 (1H, s).

(2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-2,4,5-ピリミジントリアミン

(1) で得た化合物 (10.0 g, 45.2 mmol) の水 (200 ml)-エタノール (30 ml) 懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン (12.4 g, 99.9 mmol) および濃塩酸 (3.0 ml) を順次加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、生じた結晶を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物 (9.25 g, 66%) を赤褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, br s), 5.89 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-2-プリン

(2) で得た化合物 (6.0 g, 19.4 mmol) のメタノール (60 ml) 懸濁液に室温にて3-フルオロベンズアルデヒド (3.0 g, 24.2 mmol) および酢酸 (1.8 ml) を順次加えた後、室温にて15時間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエンにて2回共沸した。得られた共沸残さをエタノール (60 ml) に懸濁し、室温にて無水塩化鉄(III)のエタノール (30 ml) 溶液を加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、反

応液を濃縮した。残さを少量のエタノールにて懸濁し、固形物を濾取、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (5.2 g, 72%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, br s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(4) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン

(3) で得た化合物のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に室温にて、ヨウ化銅 (I) (2.1 g, 11.0 mmol)、ジヨードメタン (4.4 ml, 54.5 mmol) および亜硝酸イソアミル (4.4 ml, 32.8 mmol) を順次加えた後、70℃にて2時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルおよび1N塩酸にて希釈し、有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液 (1:1) (x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (2.98 g, 57%) を赤褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.94 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz).

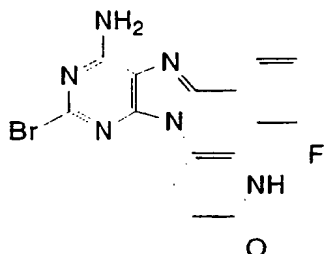
(5) 8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン

(4) で得た化合物 (2.98 g, 61.9 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (60 ml)-濃アンモニア水 (30 ml) 懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、6時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さをメタノールにて懸濁し、固形物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物 (2.69 g, 94%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.92 (2H, br s), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 8

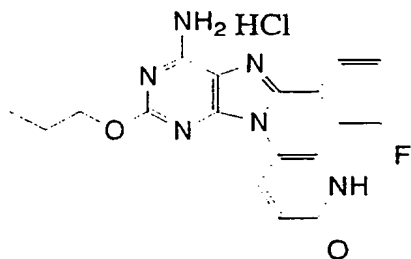
5-[6-アミノ-2-ブロモ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例7の化合物(100 mg, 0.216 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(2 ml)懸濁液を100℃にて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈し、固形物を濾取、水およびエーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 79%)を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

実施例9

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-プロポキシ-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



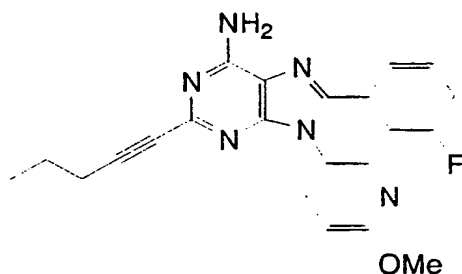
ナトリウム(30 mg, 1.30 mmol)の1-プロパノール(3 ml)溶液に90℃にて、実施例8の化合物(82 mg, 0.204 mmol)を加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-エーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、エーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 67%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

MS m/e (ESI): 381 (MH⁺).

実施例 10

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-(1-ペンチニル)-9H-6-プリン

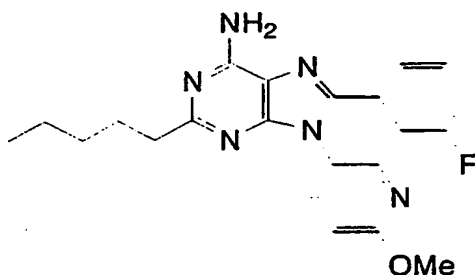


実施例7の化合物(200 mg, 0.433 mmol)、ヨウ化銅(I)(8 mg, 42.0 μmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(30 mg, 42.7 μmol)および1-ペンチン(60 mg, 0.880 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン(0.2 ml, 1.43 mmol)を滴下し、18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(148 mg, 85%)を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53 (2H, sex, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.80 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例 11

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-プリン

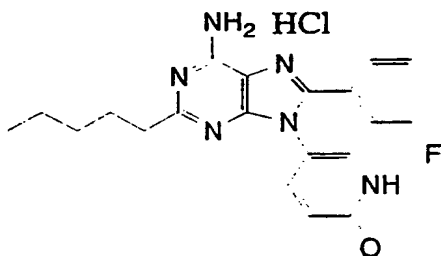


実施例 10 の化合物 (127 mg, 0.316 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に 10% 含水パラジウム-カーボン (25 mg) を加えた後、水素雰囲気下、常温、常圧にて 4.5 時間激しく攪拌した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を濃縮し、標記化合物 (122 mg, 95%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.27-1.40 (4H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.98 (3H, s), 5.87 (2H, br s), 6.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.19-7.34 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

実施例 12

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



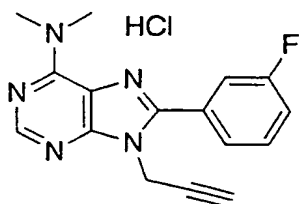
実施例 11 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-プリナミンを実施例 2 と同様に処理し、塩酸塩化し、標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.25-1.37 (4H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.36-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS m/e (ESI) : 393 (MH⁺).

実施例 13

N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリン]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩



1) N4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンの合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン8g、プロパルギルアミン5mlとジイソプロピルエチルアミン42mlのブタノール100ml溶液を窒素雰囲気下140℃で6時間10分攪拌した。酢酸エチルとH₂Oを反応混合物に加え、この混合物をセライト濾過し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1で溶離)、目的フラクションを濃縮した。残さをジエチルエーテルで結晶化し、薄茶色結晶の標記化合物(4.8g, 54%)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm; 2.26 (1H, t, J=2.4Hz), 3.40 (2H, br s), 4.28 (2H, d, J=2.4Hz), 4.98 (1H, br s), 8.10 (1H, s).

2) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン

1) で得られたN4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンと塩化3-フルオロベンゾイルとを実施例1の2)と同様に反応させて標記化合物を得た。

3) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリン]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン150mgと40%ジメチルアミン水溶液5mlのエタノール5ml溶液をオートクレーブ中70℃で14時間攪拌した。反応混合液中にH₂Oを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プ

リニル]-N, N-ジメチルアミンを得た。5 M塩酸水溶液1mlを本化合物のメタノール懸濁液に室温に加え、このメタノール溶液から溶媒を減圧留去し、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し標記化合物 (97mg, 64%) を得た。

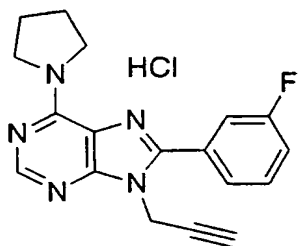
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.47 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 3.56 (6H, brs), 5.16 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 7.45-7.47 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.39 (1H, s).

MS m/e (ESI): 296 (MH^+).

同様にして実施例 14 ~ 16 の化合物を得た。

実施例 14

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-6-テトラヒドロ-1H-1-ピロリル-9H-プリン塩酸塩

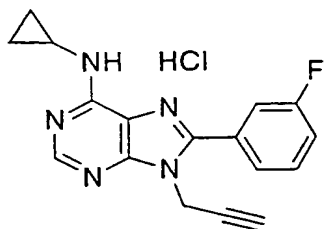


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.93-2.10 (4H, m), 3.51 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 3.66-3.81 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.20 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.44 (1H, s).

MS m/e (ESI): 322 (MH^+).

実施例 15

N-シクロプロピル-N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-ピロリル]アミン

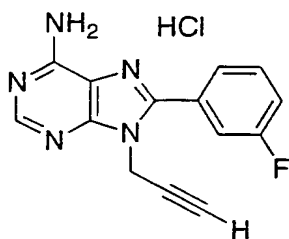


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 0.74-0.89 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.46 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 5.15 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.46-7.50 (1H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 8.54 (1H, s).

MS m/e (ESI): 308 (MH^+).

実施例 16

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

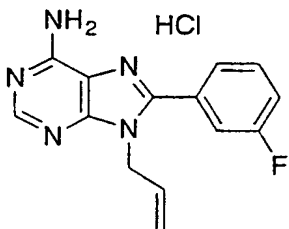


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.52 (1H, t, $J = 2.4$), 5.16 (2H, d, $J = 2.4$), 7.47-7.51 (1H, m), 7.66-7.77 (3H, m), 8.45 (1H, s).

MS m/e (ESI): 267.92 (MH^+)

実施例 17

9-アリル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩



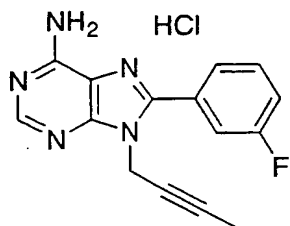
プロパギルアミンの代わりにアリルアミンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 4.83 (1H, dd, $J = 0.91, 17.2$), 4.95 (2H, m), 5.16 (1H, dd, $J = 0.91, 10.4$), 7.45-7.47 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.48 (1H, s).

MS m/e (ESI): 269.91 (MH^+)

実施例 18

9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンミン塩酸塩



1) 2-ブチニルメタンスルホネート

2-ブチン-1-オール138gとトリエチルアミン683mlの塩化メチレン2.7L溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド305mlを滴下し、窒素雰囲気下0℃にて1時間40分攪拌した。反応溶液に氷を氷冷下にて加え、この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を1モル塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(280g, 96%)を得た。

2) 1-ブロモ-2-ブチン

2-ブチニルメタンスルホネート280gのジメチルホルムアミド3.5L溶液に氷冷下リチウムブロマイド493gを加え、窒素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷を氷冷下にて加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで再び抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(137g, 54%)を得た。

3) N,N-ジホルミル-2-ブチン

1-ブロモ-2-ブチン137gのジメチルホルムアミド1.3L溶液に氷冷下ジホルミルイミドナトリウム塩117gを加え、窒素雰囲気下室温にて3時間50分攪拌した。反応混合液にテトラヒドロフランを室温にて加え、得られた懸濁液を濾過して結晶を得た。得られた結晶をテトラヒドロフランで洗浄した。全ろ液を、酢酸エチルと水の混合物に加え、抽出した。水層を酢酸エチルにて再抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(77g, 60%)を得た。

4) 2-ブチン-1-アミン塩酸塩

N, N-ジホルミル-2-ブチン77gと10%塩酸-メタノール溶液390mlを窒素雰囲気下65℃で15分間攪拌した。反応混合液を冷却後ジエチルエーテルを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、2-ブチン-1-アミン塩酸塩(26g, 40%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.85 (3H, t, J=2.6Hz), 3.63 (2H, q, 5Hz), 8.47 (2H, bs).

5) N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド

N4-(2-プロピニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン48.8mmolのピリジン50ml溶液に氷冷下、3-フルオロベンゾイルクロリド5.9mlを滴下し、この混合物を窒素雰囲気下、0℃で15分攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水そして飽和食塩水で順次洗浄し、全水層を再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去して結晶を得た。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して白色結晶、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.07 (1H, t, J=2.4Hz), 4.12-4.14 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.34 (1H, s).

次に、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gとオキシ塩化リン56mlの懸濁液を120℃で7時間攪拌した。反応溶液からオキシ塩化リンを減圧留去した後、残さを氷水に加えた。この混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水層をセライト濾過後、再び濾液を酢酸エチルで抽出し、全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。残さをシリカゲルショートクロマトで精製して、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して薄茶色結晶6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン(2.08g, 35%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.56 (1H, t, J=2.6Hz), 3.40 (2H, d, J=2.4Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.89 (1H, s).

MS m/e (ESI): 287 (MH⁺).

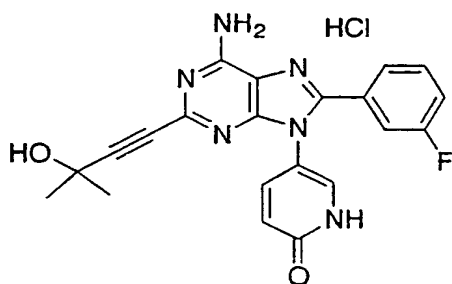
常法により塩酸塩化して9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6プリン塩酸塩を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.75 (3H, br s), 5.05 (2H, d, J=2.0Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.65-7.91 (5H, m), 8.29 (1H, s).

MS m/e (ESI): 282 (MH⁺).

実施例 19

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリンル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



1) 2-(アリルオキシ)-5-ニトロピリジン

アリルアルコール (8.6 g, 148 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に氷冷、窒素雰囲気下、60-70% 水素化ナトリウム (3.0 g, 75.0 mmol) を加え、攪拌した。発泡が無くなったことを確認した後、2-ブロモ-5-ニトロピリジン (10.3 g, 50.7 mmol) を加え、そのまま20分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した後、酢酸エチル (x1) にて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x3) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物24の粗生成物 (9.9 g, quant.) を黒褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 4.96 (2H, dt, J = 1.6, 5.6 Hz), 5.29 (1H, dq, J = 1.6, 10.4 Hz), 5.41 (1H, dq, J = 1.6, 17.2 Hz), 6.03-6.14

(1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

2) 6-(アリルオキシ)-3-ピリジナミン

1) の化合物の粗生成物 (9.9 g, 50.7 mmol) のエタノール (200 ml)-水 (100 ml)-酢酸 (10 ml) 懸濁液に亜鉛粉末 (20 g, 306 mmol) を少量ずつ加え、30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (x1) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物25の粗生成物 (6.7 g, 88%) を黒褐色液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.64 (2H, dt, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 4.75 (2H, br s), 5.18 (1H, dq, $J = 1.6, 10.4$ Hz), 5.32 (1H, dq, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.97-6.08 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

3) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

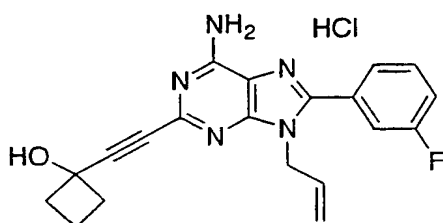
化合物 (90 mg, 0.202 mmol) のエタノール (10 ml)-水 (2 ml) 溶液に10%含水パラジウム-カーボン (10 mg) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (12 mg, 0.063 mmol) を加えた後、加熱還流した。30分後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (110 mg, 0.578 mmol)、さらに1.5時間後、10%含水パラジウム-カーボン (10 mg) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg, 0.526 mmol) を追加し、さらに3日間加熱還流した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した。1 N水酸化ナトリウム水溶液 (x1) にて抽出した後、水層を5 N塩酸にて中和した。水層を酢酸エチル (x1) にて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-5N塩酸 (3 drops) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物27 (18 mg, 20%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.45 (6H, s), 6.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS m/e (ESI): 405 (MH^+).

実施例 20

1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリン]-1-エチニル]-1-シクロブタノール塩酸塩



1) 1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリン]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-プリン (50.0 g, 120.6 mmol)、ヨー化銅(I) (1.1 g, 22 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.2 g, 22 mmol) および 1-(1-エチニル)-1-シクロブタノール (12.7 g, 132 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (25.2 ml, 343 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1)、飽和食塩水 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (45.0 g, 98 %) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.85-2.00 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 5.32 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.00-6.10 (2H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m).

2) 1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリン]-1-エチニル]-1-シクロブタノール塩酸塩

チニル-1-シクロブタノール塩酸塩

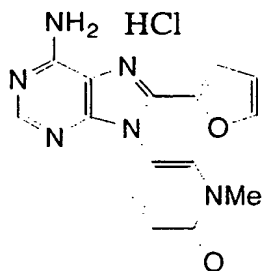
1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール (45 g, 116.8 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (900 ml)-濃アンモニア水 (450 ml) 懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、5時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物のフリー体 (31.3 g, 98%) を得た。このフリー体をエタノール300 mlに懸濁し、5N塩酸26 mlを加えて溶解し、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥後標記化合物を30 g得た。収率64%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.72-1.83 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 4.76 (1H, d, J= 17.2 Hz), 4.86-4.92 (2H, m), 5.14 (1H, d, J= 10.4 Hz), 5.95-6.05 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (3H, m).

MS m/e (ESI): 364.01 (MH⁺).

実施例 2 1

5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



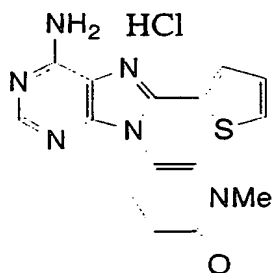
実施例 1 の (2)、(3)、(4) 及び実施例 2 と同様の方法で合成した5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (400 mg, 1.36 mmol) のメタノール (8 ml) 懸濁液にナトリウムメトキシド (150 mg, 2.78 mmol) を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。15分後、ヨードメタン (0.26 ml, 4.18 mmol) を加え、さらに16.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン、ヘキサン-酢酸エチル=40:1、20:1、10:1) に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固形物を濾取、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物のフリー体 (337 mg) を得た。得られたフリー体をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル (0.4 ml) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (270 mg, 58%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.50 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 3.2, 9.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.41 (1H, s); MS m/e (ESI) 309 (MH^+).

実施例 2 2

5-[6-アミノ-8-(2-チエニル)-9H-9-プリーニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

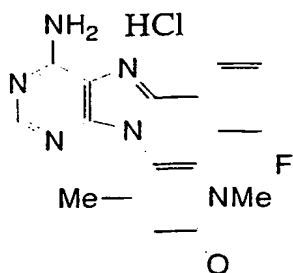


実施例 1 の (2)、(3)、(4) 及び実施例 2、2 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.51 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 1.4, 3.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.45 (1H, s); MS m/e (ESI) 325 (MH^+).

実施例 2 3

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリーニル]-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

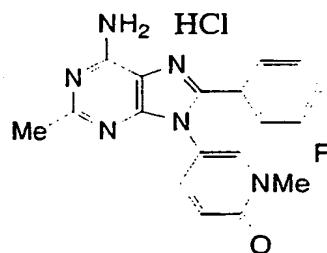


実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.42 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.38-7.60 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.42 (1H, s); MS m/e (ESI) 351 (MH^+).

実施例 24

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-9H-9-プリーニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

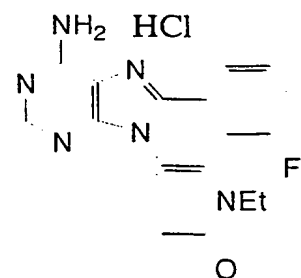


実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.54 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44-7.57 (4H, m), 8.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz); MS m/e (ESI) 351 (MH^+).

実施例 25

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリーニル]-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

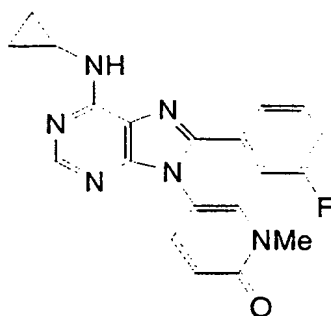


実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.15 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 7.54-7.60 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.49 (1H, s); MS m/e (ESI) 351 (MH^+).

実施例 2 6

5-[6-(シクロプロピルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

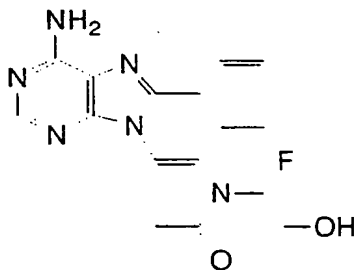


実施例 1 の (4)、2、2 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0.62-0.67 (2H, m), 0.72-0.80 (2H, m), 2.94-3.20 (1H, br), 3.43 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.41-7.53 (4H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.11-8.28 (1H, br), 8.24 (1H, br s); MS m/e (ESI) 377 (MH^+).

実施例 2 7

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

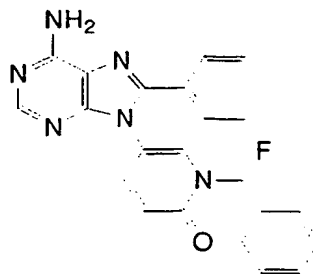


実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.58 (2H, q, $J = 5.2$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.29–7.36 (1H, m), 7.42–7.54 (6H, m), 7.94 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.15 (1H, s); MS m/e (ESI) 367 (MH^+).

実施例 28

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

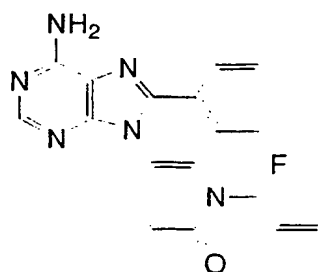


実施例 21 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.06–7.13 (2H, m), 7.26–7.44 (6H, m), 7.45–7.53 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 3.2, 9.6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 413 (MH^+).

実施例 29

1-アリル-5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



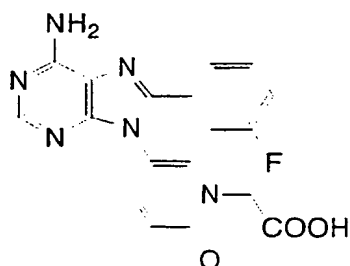
実施例 21 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.49 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.88 (1H, ddd, $J = 5.2, 10.4$,

16.8 Hz), 6.54 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.30–7.35 (1H, m), 7.41–7.53 (5H, m), 7.45–7.53 (3H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 3.2, 9.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 363 (MH^+).

実施例 30

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸

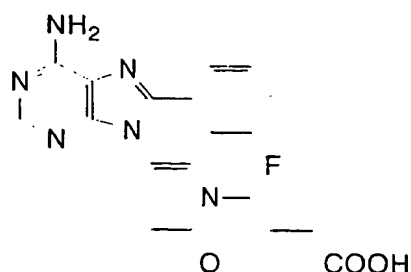


実施例 21 と同様の方法で合成した化合物 2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸エチル (600 mg, 1.47 mmol) のメタノール (6 ml)–テトラヒドロフラン (6 ml)–水 (10 ml) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml, 10 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水に溶解した後、5 N 塩酸にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (252 mg, 57%) を無職固体として得た。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm; 4.61 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.29–7.35 (1H, m), 7.45–7.52 (5H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 381 (MH^+).

実施例 31

4-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酪酸

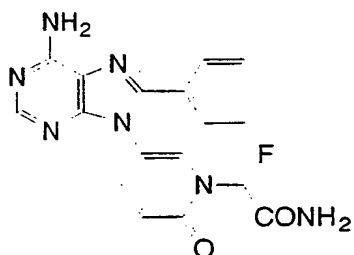


実施例 2 1、3 0 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.78 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.28–7.34 (1H, m), 7.41–7.54 (6H, m), 7.99 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 409 (MH^+).

実施例 3 2

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

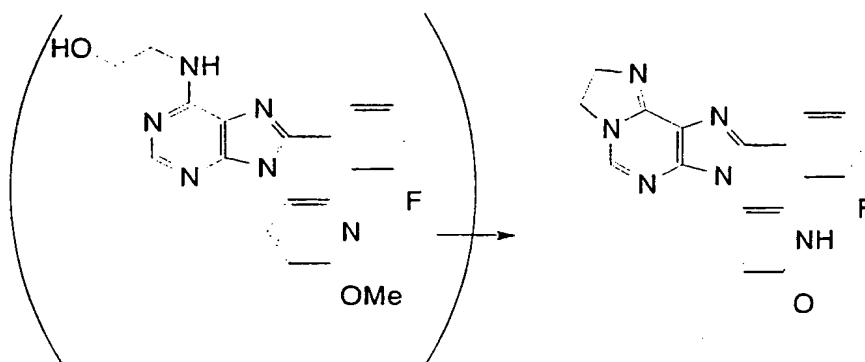


2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸 (150 mg, 0.394 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (180 mg, 1.18 mmol)、塩化アンモニウム (105 mg, 1.96 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (184 mg, 1.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 ml, 2.00 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液を室温にて 20 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン、ジクロロメタン-メタノール=20:1、10:1、4:1) に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固形物を濾取、エタノールで洗浄し、標記化合物 (96 mg, 64%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.51 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.21 (1H, br s), 7.28–7.34 (1H, m), 7.45–7.54 (6H, m), 7.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 380 (MH^+).

実施例 3 3

5-[2-(3-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-i]プリン-3-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

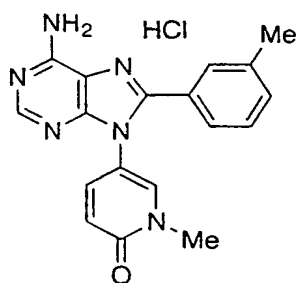


実施例 1 の (4)、2 と同様の方法で合成した 8-(3-フルオロフェニル)-6-(2-ハイドロキシエチルアミノ)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン (800 mg, 2.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20 ml) 懸濁液に塩化チオニル (1.1 ml, 15.1 mmol) を加え、80 °C にて 9.5 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、1 N 塩酸および酢酸エチルにて希釈した。水層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、620 mg の粗結晶を得た。得られた粗結晶を濃塩酸 (10 ml) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を放冷後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (210 mg, 29%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.95 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 4.13 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23–7.34 (1H, m), 7.33–7.40 (2H, m), 7.40–7.52 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.04 (1H, s); MS m/e (ESI) 349 (MH^+).

実施例 3 4

5-[6-アミノ-8-(3-メチルフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

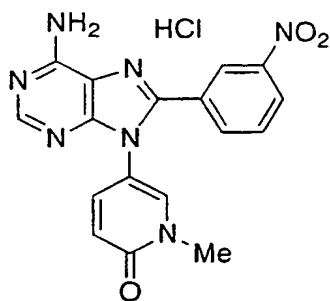


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.38 (1H, s); MS m/e (ESI) 333.01 (MH^+).

実施例 3 5

5-[6-アミノ-8-(3-ニトロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

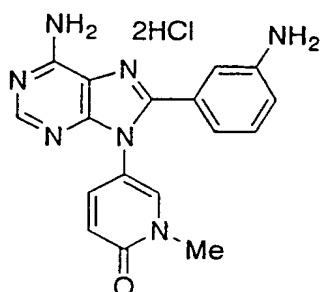


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.44 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.00-8.04 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.62 (1H, t, $J = 1.6$ Hz); MS m/e (ESI) 364.00 (MH^+).

実施例 3 6

5-[6-アミノ-8-(3-アミノフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・二塩酸塩

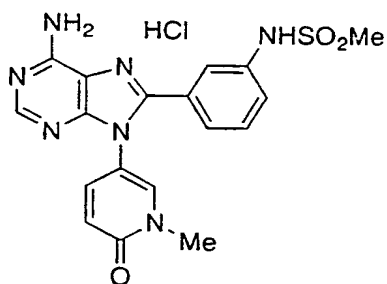


実施例 3 5 で得られるフリーのアミン (371 mg) を THF (200 ml), EtOH (200 ml) に溶解し、10% Pd-C (含水, 0.5g) 加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物のフリー体を 300mg 得た。このフリーのアミン (100mg) をメタノール (2ml) に溶解し、4N HCl/EtOAc (0.2ml) を加え、析出する結晶を濾取し、標記化合物を 84mg 得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.47 (3H, s), 6.50 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.49 (1H, s); MS m/e (ESI) 334.02 (MH^+).

実施例 3 7

N-[3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-プリニル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩



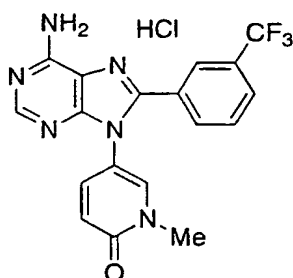
実施例 3 6 で得られたフリーのアミン (100mg) をピリジン (2ml) に溶解し、氷令下メタンスルホニルクロリド (28ul) を加え、0 度で一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリー体を 90mg 得た。このフリーのアミンをメタノール (2ml) に溶解し 4N HCl/E

tOAc (0.6ml) 加え析出する結晶を濾取し標記化合物55mgを得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.93 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.45 (1H, s), 10.04 (1H, s); MS m/e (ESI) 411.99 (MH^+).

実施例 3 8

5-[6-アミノ-8-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

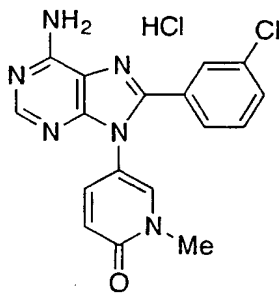


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.45 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.43 (1H, s); MS m/e (ESI) 387.00 (MH^+).

実施例 3 9

5-[6-アミノ-8-(3-クロロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

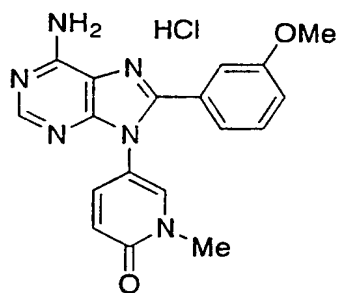


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.43 (3H, s), 6.50 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.47-7.61 (4H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.34 (1H, s); MS m/e (ESI) 352.96 (MH^+).

実施例 4 0

5-[6-アミノ-8-(3-メトキシフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

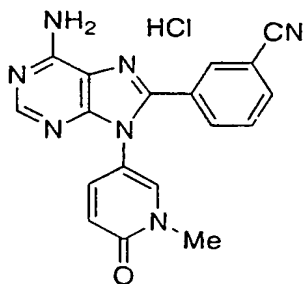


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.43 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.50 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.47 (1H, s); MS m/e (ESI) 349.02 (MH^+).

実施例 4 1

3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-プリニル]ベンゾニトリル・塩酸塩

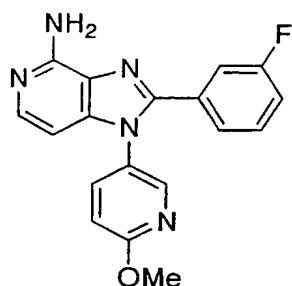


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.45 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.42 (1H, s); MS m/e (ESI) 343.99 (MH^+).

実施例 4 2

2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン



(1) 2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジン

2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジン (2.5 g, 16 mmol) にオキシ塩化リン (10 mL) を加え、110 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、氷水を加え、セライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過し、濃縮し、標記化合物 (2.7 g, 87%) を褐色固体として得た。

(2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3-ニトロ-4-ピリジンアミン

(1) で得た化合物 (10.4 g, 54 mmol)、5-アミノ-2-メトキシピリジン (9.6 g, 77 mmol)、トリエチルアミン (5.4 g, 54 mmol)、エタノール (40 mL) の混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6.3 g, 42%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 3.98 (3H, s), 6.63 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J = 6.4, 0.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3,4-ピリジンジアミン

(2) で得た化合物 (1.0 g) を水 (10 mL)、エタノール (20 mL) に懸濁し、亜鉛末 (1.0 g)、酢酸 (1 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、飽和重曹水を加え濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過、濃縮し、標記化合物 (0.85 g, 95%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 3.95 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(4) N1-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]-3-フルオロベンズアミド

(3) で得た化合物 (1.0 g, 4.0mmol) をピリジン (5 mL) に溶解し、氷冷下塩化3-フルオロベンゾイル (1.0 g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.2 g, 81%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 3.95 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(5) 4-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

(4) で得た化合物 (980 mg, 2.6 mmol)、アセトニトリル (20 mL)、オキシ塩化リン (2 mL) の混合物を80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム

にて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (680 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

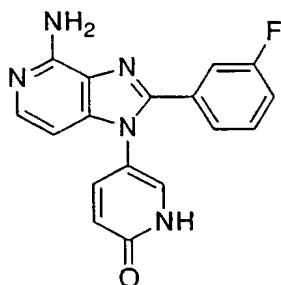
(6) 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン

(5) で得た化合物 (1g)、アンモニア-エタノール溶液 (20 mL) の混合物を 150°C で4日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (200 mg, 21%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 4.02 (3H, s), 5.30 (2H, br), 6.55 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.8$ Hz); MS m/e (ESI) 336.00 (MH^+).

実施例 4 3

5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

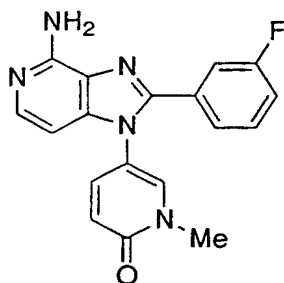


実施例 4 2 で得られた 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン (290 mL) と濃塩酸 (10 mL) の混合物を 10°C で7.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をNH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (120 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 6.39 (2H, br), 6.45 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.72 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.8$ Hz); MS m/e (ESI) 321.94 (MH^+).

実施例 4 4

5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

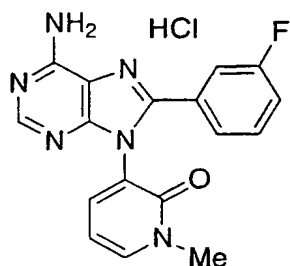


実施例 4 3 で得られた 5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (100 mg) をメタノール (1 mL) に懸濁し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (20 mL)、ヨウ化メチル (20 mL) を加え室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を NH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (27 mg, 26%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.45 (3H, s), 6.40 (2H, br), 6.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz); MS m/e (ESI) 335.98 (MH^+).

実施例 4 5

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 塩酸塩

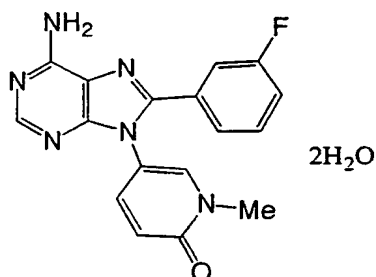


実施例 1, 2, 5 と同様にして表記化合物を得た。

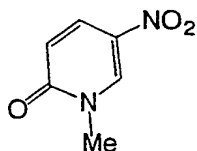
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.45 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.30–7.53 (4H, m), 7.91 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz), 8.33 (1H, s); MS m/e (ESI) 336.97 (MH^+).

実施例 46

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



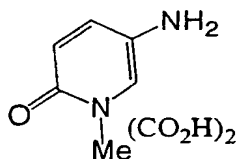
(1) 1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン



フラスコ中に5-ニトロ-2-ヒドロキシピリジン (0.55 kg, 3.93 mol)、DMSO (2.2 L)、 K_2CO_3 (0.88 kg, 6.37 mol) を順次加え、発泡が収まるまで攪拌した。さらに37℃温浴下 pTsOMe (0.88 kg, 4.71 mol) を滴下し、1時間攪拌した。

水11 Lを滴下した後、氷冷して析出した結晶を濾取し、70℃で真空乾燥し、黄色粉末の表記化合物516g (収率85%) を得た。

(2) 5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩

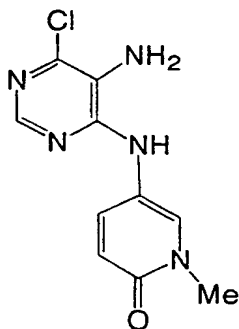


オートクレーブに1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン(250 g, 1.62 mol)、10% Pd-C (25 g, 0.1 w/w%), EtOH (2.5 L)を加え懸濁した。10 kg/cm²を保つように水素を導入し、30分後にリークし、触媒をセライトを用いて濾別し、さらに濾過体をEtOH (1.25 L)で洗浄した。

濾液にシュウ酸 (293 g, 3.2 mol)を溶かしたEtOH (2.5 L)溶液を滴下し、氷浴中で攪拌後、生成した結晶を濾取し、EtOH (1 L)で洗浄した。60℃で通風乾燥して表記化合物182.6 gを得た(収率52.6%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm; 3.30 (s, 3H, N-Me), 6.25 (d, 1H, J= 9.3 Hz, H-3), 6.91 (d, 1H, J= 2.9 Hz, H-6), 7.07 (dd, 1H, J= 9.3Hz, 2.9 Hz, H-4); 融点 : 224-226℃

(3) 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



フラスコに、5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン 118.6g、5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩 170.0g、EtOH 360 mL、精製水 2.4 Lを順次加え、バス温 110℃で17時間加熱した。

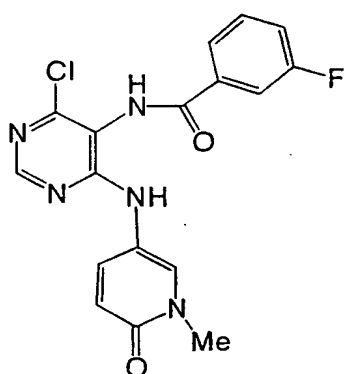
氷浴にて冷却し、アンモニア水 200 mLを注ぎ入れ、1時間攪拌後、結晶を濾過し、水750 mLで洗い、60℃で通風乾燥し、表記化合物を粗体として188.2 g得た。

続いてこの粗体 188 g を水 1.9 L (10 vol.)に懸濁し、アンモニア水 100 mL

を加え攪拌した。2時間後、結晶を濾取し、水1 Lで洗い、60℃で18時間通風乾燥し、表記化合物 153.8 gを得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.42 (s, 3H, NMe-1'), 5.27 (brs, 2H, NH2-5), 6.40 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, H-3'), 7.49 (dd, 1H, $J=9.7$ Hz, 2.4 Hz, H-4'), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.98 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, H-6'), 8.35 (s, 1H, NH-4); 融点: 258℃ (decomp.)

(4) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



フラスコに、5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 148.9 g およびピリジン 1490 mL (10 vol.) を加え氷冷し、塩化 3-フルオロベンゾイル 98.1 mL (1.38 eq.) を滴下した。

1時間後反応液に水 1490 mL (10 vol) を注ぎ入れ、減圧留去し、濃縮物に DME 500 mL、次いで水 1490 mL (10 vol) を注ぎ入れ、室温攪拌した。生成した結晶を濾取し、DME / H_2O = 1 / 5 1600 mL で洗浄し、70℃で24時間通風乾燥し、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 196.4 gを得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.41 (s, 3H, NMe-1'), 6.38 (d, 1H, $J=9.71$ Hz, H-3'), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, $J=14.0$ Hz, 7.0 Hz, H-5'), 7.78-7.90 (m, 3H), 8.30 (s, 1H, H-2), 9.09 (brs, 1H, NH-4), 10.08 (brs, 1H, NH-5); 融点: 173℃ (decomp.)

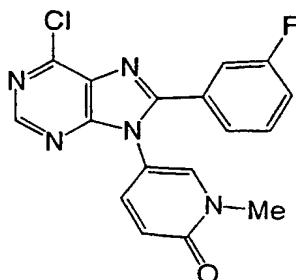
(4-2) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]

アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (2.0g) にアセトニトリル (50mL) を加え、85℃のオイルバスで加熱し、不溶物を熱時濾過した。濾液をアセトニトリル (110mL) で希釈し、再加熱し溶液とした後、4N-HCl (1.30mL、0.97当量) を加えた。さらにアセトニトリル (20mL) 追加した後、結晶を濾取し、アセトニトリル (20mL) で洗浄し、60℃通風乾燥し、1.59g (y. 72.5%) の淡青白色粉末結晶を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm; 3.43 (s, 3H, NMe-1'), 6.43 (d, 1H, J= 9.5 Hz, H-3'), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J= 14.0Hz, 8.0 Hz, H-5''), 7.77-7.93 (m, 3H); 8.31 (s, 1H, H-2), 9.16 (s, 1H, NH-4), 10.17 (s, 1H, NH-5); 融点: 193-195℃ (decomp.)

(5) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



フラスコに、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 186.0 g、CH₃CN 1.9 L、POCl₃ 186.0 mL (2.0 mol, 1 vol = 4 eq.) を加え、オイルバス (バス温 120℃) にて約 6時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、CH₃CN 372 mLを加え、溶解後さらに減圧濃縮した。濃縮終了後AcOEt 1.9 Lを加えて希釈し、30%K₂CO₃水溶液を900 mL注ぎ入れた後、水1 L、さらにAcOEt 1.9 Lを加えて分液した。有機層を水 1.9 Lで洗浄後、減圧濃縮し、灰緑色粉体として5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 161.5g (未乾燥) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.44 (s, 3H, NMe-1'), 6.52 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, H-3'), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 8.18 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, H-6'), 8.80 (d, 1H, $J=1.1$ Hz, H-2); 融点 : 219°C

(5-2) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

フラスコに5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・HCl塩 (5g)、NMP (25mL)を加え、110°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え抽出した。分液後、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、有機層の1/5量を用いて、以下の結晶化を行った。

この有機層を濃縮した後、濃縮物にDME (10mL)を加え、55°Cで攪拌下溶解し、水(20mL)を加え結晶化させた。結晶をろ取し、50°Cで16時間乾燥し微褐色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.64g (収率73.8%)を得た。

(5-3) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

*HCl-EtOAc法

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1g, 2.7mmol)をNMP(10mL)に溶解し、4N HCl-EtOAc(0.8mL, 3.2mmol)を加え、110°Cで14時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(90.2%)が生成していることを確認した。

(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

*無触媒法

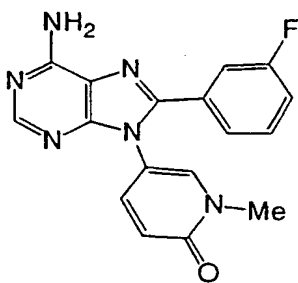
5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1g, 2.7mmol)をNMP(2mL)に溶解し、140°Cで10時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-

-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (91.3%) が生成していることを確認した。

(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (One-pot反応: 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン)

フラスコに5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1g)、NMP (10mL) を加え、40℃で攪拌した。この懸濁溶液に塩化 3-フルオロベンゾイル (0.53mL, 1.1eq.) を滴下し、さらにNMP (3.2mL) を追加し、約1.5時間攪拌した後、反応温度を110℃に上げ3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (33mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (16.5mL) を加え、有機層を飽和食塩水 (16.5mL) で洗浄し、濃縮した。濃縮物にDME (16.5mL) を加え、55℃で攪拌下溶解した後、水 (33mL) を加え結晶化させた。結晶をろ取し、50℃で4時間乾燥し微褐白色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.94g (2工程収率66.7%) を得た。

(6) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

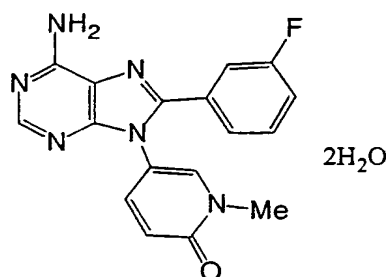


オートクレーブに5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶 (湿体) 160.0g (含量 96.0%, 正味155 g), DME 2600 mL, 濃アンモニア水 (28-30%) 1300 mLを投入し、外温

設定 75℃にて加熱した。一時間半後、外温設定を 90℃に上げ、加熱開始から計 8時間半撈拌した。

反応液にイオン交換水6.5 Lを加え、氷冷したのち、析出した結晶を濾取し、水500 mL で洗浄し、乾燥して標記化合物 135.0 gを得た。

(7) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・2H₂O



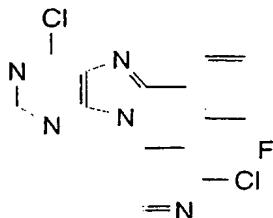
フラスコに5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶 130 g、メタノール変性エタノール [EtOH 2000 mL に対しMeOH 50gの割合で混合] 1.3 L、水 1.3Lを投入し、水浴 90℃にて加熱した。

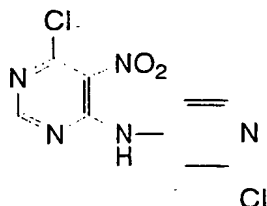
ヒーターを切り、徐々に温度を下げながら撈拌し、析出した結晶を濾取し、メタノール変性エタノール 200 mLで洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 119.1 g を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.43 (s, 3H, NMe-1'), 6.46 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3'), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.36-7.60 (m, 6H), 8.09 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-6'), 8.14 (s, 1H, H-2); 融点 : 244℃ (decomp.)

実施例 47

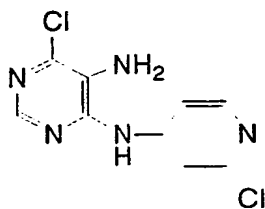
6-クロロ-9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-プリン



(1) N-(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル) アミン

5-ニトロ-4,6-ジクロロピリミジン (8.0g, 41.2 mmol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 懸濁液に室温にて4-アミノ-2-クロロピリジン (8.0 g, 62.2 mmol) およびトリエチルアミン (8.7 mL) を順次加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (160 mL) で希釈し、水160mL及び飽和食塩水で洗い有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ジエチルエーテルで懸濁して生じた固形物を濾取、風乾し、標記化合物 (2.2 g, 19%) を得た。

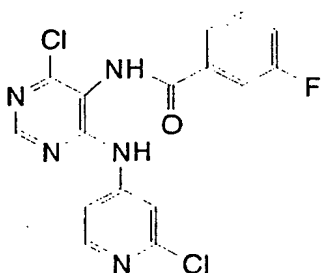
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 7.39 (1H, dd, $J = 1.9, 5.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 5.6$), 8.62 (1H, s), 9.14 (1H, bs)

(2) N4-(2-クロロ-4-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン

N-(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル) アミン (2.2g, 7.6 mmol) をエタノール44mL、酢酸4.4mLに懸濁し、0度で亜鉛粉末2.2gをゆっくり加えた。反応液を室温にし、1時間攪拌した後、不要物を濾過した。濾液を濃縮し、水で懸濁し生じた固形物を濾取、風乾し、標記化合物の粗体2.5gを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 7.52 (1H, dd, $J = 2.0, 5.9$), 7.84 (1H, $J = 2.0$), 8.12 (1H, $J = 5.5$), 8.13 (1H, s)

(3) N1-[4-クロロ-6-[(2-クロロ-4-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド



N4-(2-クロロ-4-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン (2.5 g, 9.8 mmol) のピリジン (50 mL) 懸濁液に窒素雰囲気下 0-5 °C にて塩化 3-フルオロベンゾイル (1.3 mL, 10.7 mmol) を 5 分間かけて滴下した後、そのまま 12 時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチル (100 mL) にて希釈した。有機層を 1N 塩酸 (×1) にて洗浄した。1N 塩酸層を酢酸エチル (×2) にて抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (2.3 g, 62%) を無色固体として得た。

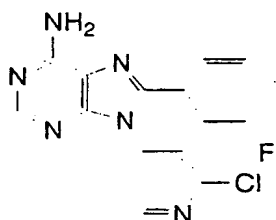
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 7.38-7.42 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.70-7.78 (3H, m), 7.99 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J = 5.7), 8.60 (1H, s)

次に、N1-[4-クロロ-6-[(2-クロロ-4-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド (2.3 g, 6.1 mmol) のオキシ塩化リン (75 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下で濃縮した。残さを酢酸エチル (100 mL) にて希釈した後、水 (×3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) および飽和食塩水 (×1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、目的の標記化合物 (1.0, 46%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 7.21 (1H, d, J = 1.8, 5.3 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 8.56 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 48

9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリン

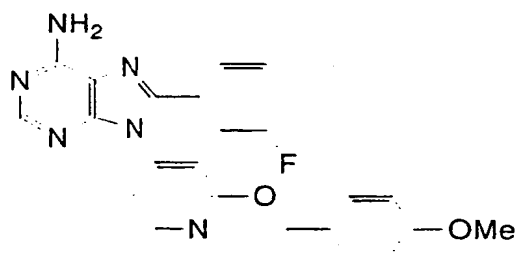


実施例 47 の 6-クロロ-9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-プリン (325mg, 0.9 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (10 mL)-濃アンモニア水 (5 mL) 懸濁液をオートクレーブ中に 80 °C にて、11 時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (×1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (229 mg, 75%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.75 (2H, br), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 5.3\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 2.8\text{ Hz}$).

実施例 49

8-(3-フルオロフェニル)-9-[2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-ピリジル]-9H-6-プリンアミン

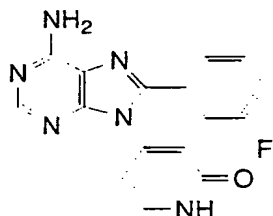


金属ナトリウム 200mg を 80°C で 4-メトキシベンジルアルコールに溶解し、実施例 48 の 9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン (596 mg, 1.75 mmol) を加え、1 時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残さを酢酸エチルとヘキサンの混合液に懸濁し、生じた固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (690 mg, 89%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.80 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.13 (2H, b s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.36 (1H, s).

実施例 5 0

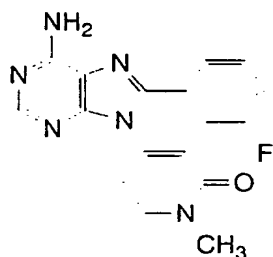
4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 4 9 の 8-(3-フルオロフェニル)-9-[2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-ピリジル]-9H-6-プリンアミン (690 mg, 1.56 mmol) をトリフルオロ酢酸 3.5 ml に溶解し室温で 30 分反応させた。反応液を水で希釈し生じた沈殿物を濾取し、水で洗浄乾燥して標記化合物 (510 mg, 75%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 6.15 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.32-7.54 (5H, m), 8.22 (1H, s).

実施例 5 1

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 5 0 の 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (50mg, 0.16 mmol) を N,Nジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、無水炭酸カリウム 64mg、ヨウ化メチル 15ul を加え 60 度で 2 時間反応させた。

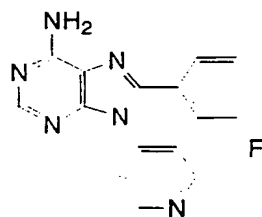
反応液を冷却し不溶物を濾別後濃縮乾固した。残さをシリカゲルカラムで精製し（酢酸エチルで溶出）濃縮後標記化合物（30 mg, 55%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.53 (3H, s), 5.89 (2H, bs), 6.20 (1H, dd, $J = 2.2, 7.1$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.32 (1H, s).

MS m/e (FAB) 337 (MH^+).

実施例 5 2

8-(3-フルオロフェニル)-9-(4-ピリジル)-9H-6-プリンアミン



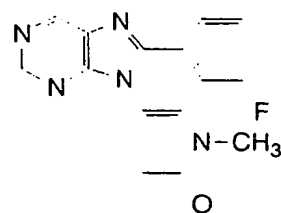
実施例 4 8 の 9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン (50mg, 0.15mmol) をメタノール 5ml とテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、水酸化カリウム 8.2mg と 10% パラジウム炭素 50mg を加えた。室温、水素下で 1 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、触媒を濾別後減圧下で濃縮した。残さを水で懸濁し生じた沈殿物を濾取し標記化合物 (35mg, 77%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 5.82 (2H, br), 7.08-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 8.33 (1H, s), 8.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

MS m/e (FAB) 306 (MH^+).

実施例 5 3

5-[8-3(フルオロフェニル)-9H-9-プリンル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 4 6 の 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリンル]-1-メチ

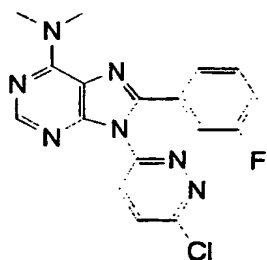
ル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1.0g, 3.0mmol) をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、亜硝酸イソアミル1.2mlを加え2時間加熱還流した。反応液を冷却後減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムで精製した。酢酸エチルで目的物を溶出し、溶媒を留去して標記化合物 (340mg, 35%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.62 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J = 9.7$), 7.21 (1H, dd, $J = 2.9, 9.7$), 7.23-7.27 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$), 9.00 (1H, s), 9.23 (1H, s).

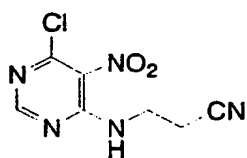
MS m/e (ESI) 322 (MH^+).

実施例 5 4

N-[9-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-N,N-ジメチルアミン



(1) 2-[(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド

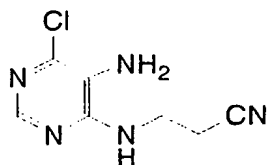


5-ニトロ-4, 6-ジクロロピリミジン (20.0g, 0.10mol) のテトラヒドロフラン (400 mL) 懸濁液に室温にて2-シアノエチルアミン (15.9 g, 62.2 mmol) および酢酸 (13 mL)、メタノール30mlの混合溶液を0度で加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水、酢酸エチル (400 mL) で希釈し、水400ml及び飽和食塩水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ジエチルエーテルで懸濁して生じた固形物を濾取、風乾し、標記化合物 (18.7 g, 7.9%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.94 (2H, q, J

= 6.6 Hz), 7.81 (1H, bs), 8.46 (1H, s)

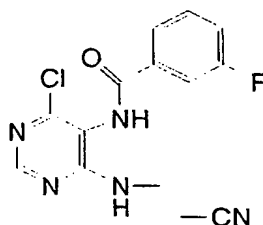
(2) 2-[(5-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド



2-[(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド (18.7 g, 82.2 mmol) をエタノール180ml、水180ml、酢酸18mlに溶解し、0度で亜鉛粉末をゆっくり加えた。反応液を室温にし30分攪拌後、不溶物を濾別し減圧濃縮した。残さを酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残さをジエチルエーテルで懸濁し析出する固体物を濾取し標題化合物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (44.6 g, 51%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.80 (2H, q, J = 6.2 Hz), 5.30 (1H, bs), 8.10 (1H, s)

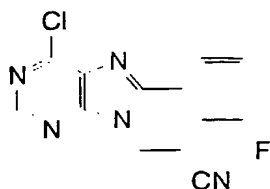
(3) N1-[4-クロロ-6-[(2-シアノエチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド



2-[(5-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド (10.0g, 45.2 mmol) をピリジン63mlに溶解し、3-フルオロベンゾイルクロリド4.3mlを0度で加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後ジエチルエーテルで懸濁し、析出する固体を濾取、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物を8.9g得た。収率87%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.73 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.80 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.28 (1H, bs), 7.30-7.54 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, bs), 8.37 (1H, s).

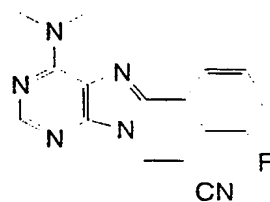
(4) 2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド



N1-[4-クロロ-6-[(2-シアノエチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド (8.9g, 27.9 mmol) のオキシ塩化リン (140 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下で濃縮した。残さを酢酸エチル (100 mL) にて希釈した後、水 ($\times 3$)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ($\times 2$) および飽和食塩水 ($\times 1$) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (4.1g, 49%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.04 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.59 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 8.72 (1H, s).

(5) 2-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド

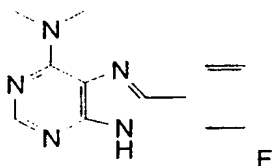


2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド (1.5 g, 4.9 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に室温にて、40%ジメチルアミン水溶液を 0 度で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後残さをジエチルエーテルで懸濁し、析出する固体を濾取、エーテルで

洗浄して標題化合物 (740mg, 48%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.07 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.32 (6H, s), 4.50 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.28 (1H, s).

(6) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリニル]-N,N-ジメチルアミン



2-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド (100mg, 0.32 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に水素化ナトリウム 14.1mg (60% in mineral oil) を0度に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液5mlを加え酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出する固体を濾取し、標題化合物 (80mg, 96%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.30 (6H, s), 7.28-7.36 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.88-8.00 (2H, m), 8.20 (1H, s).

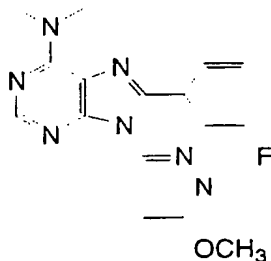
次に、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリニル]-N,N-ジメチルアミン (309 mg, 1.20 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム2g、3,6-ジクロロピリダジン1.1gを加えて80度で2時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル100mlで希釈し不溶物を濾別した。濾液を濃縮乾固し、残さをシリカゲルカラムで精製した。酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮後目的の標題化合物 (80 mg, 18%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.50 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.01-7.08 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.00-8.04 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 9.21 (1H, s), 9.36 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS m/e (ESI) 370 (MH^+).

実施例 5 5

N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-9H-6-プリニル]-N,N-ジメチルアミン

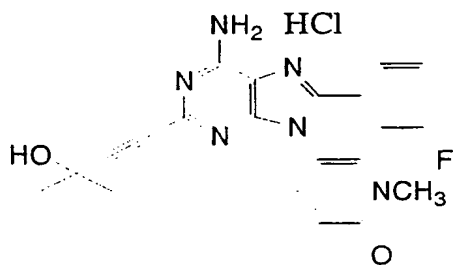


実施例 5 4 の N-[9-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-N,N-ジメチルアミン (50mg, 0.18mmol) を無水メタノール 5ml に溶解し、ナトリウムメトキシド (15 mg, 0.28 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を冷却後減圧濃縮し、水で懸濁し析出する固体を濾別して標記化合物 (35 mg, 52%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.40 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.0-8.06 (1H, m), 8.91 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.93 (1H, s).

実施例 5 6

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 1 9 で得られた化合物を、実施例 2 1 と同様の方法で処理し、標記化合物を得た。

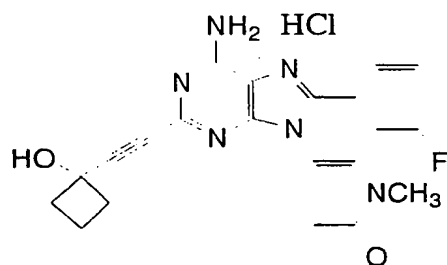
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.63 (6H, s), 3.60 (3H, s), 6.20-6.40 (2H, br), 6.62 (2H, dd, $J = 1.6, 9.3$ Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.44 (3

H, m), 7.57 (1H, bs).

MS m/e (FAB) 419 (MH⁺).

実施例 57

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-エチニル]-9H-9-プリーニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩



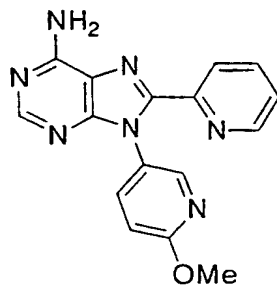
実施例 21 と同様の方法で処理し、標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.75-1.83 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 3.54 (3H, s), 6.10 (2H, bs), 6.56 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.9, 9.7 Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).

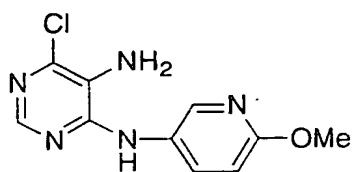
MS m/e (FAB) 431 (MH⁺).

実施例 58

9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-8-(2-ピリジル)-9H-6-プリン

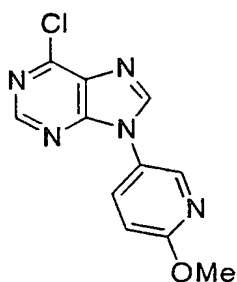


(1) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン



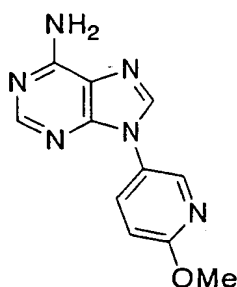
5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン40gと5-アミノ-2-メトキシピリジン60.5gのエタノールと水の1対1混合液800mLに室温下で濃塩酸水40mLを滴下した。この混合物を130度で7時間20分攪拌し、反応混合物に室温で水800mLを加えた。得られた懸濁液を濾過して粗結晶を得た後、この粗結晶からジメチルホルムアミドと水を用いた再結晶により標記化合物の緑茶色結晶物32.7g (53%y.)を得た。

(2) 5-(6-クロロ-9H-9-プリニル)-2-ピリジル メチルエーテル



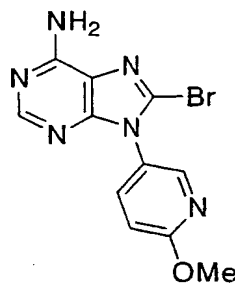
N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン32.7gのジメチルホルムアミド400mL懸濁液に室温下で濃塩酸水10.8mLを滴下し、この混合物を室温で40分間攪拌後、さらに100度で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷して得られた懸濁液を濾過して得た粗結晶からジメチルホルムアミドと水を用いた再結晶により標記化合物の灰色結晶物25g (74%y.)を得た。

(3) 9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン



5-(6-クロロ-9H-9-プリニル)-2-ピリジル メチルエーテル25g、濃アンモニア水250mL、ジメトキシエタン500mLの混合物を70度で4時間攪拌し、得られた懸濁液を濾過して標記化合物の白色結晶21.2g(91%y.)を得た。

(4) 8-ブロモ-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン



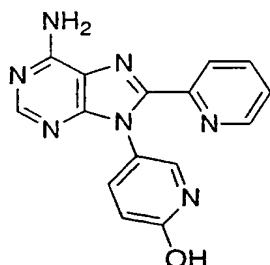
9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン21.2gのジメチルホルムアミドと水の1対1(1.6L)混合物に室温下でブロミン9.03mLを滴下した。この混合物を室温で7時間25分攪拌し、反応混合物を濾過して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶のメタノールとテトラヒドロフランの1対1(600mL)懸濁液を室温で一晩攪拌し、この懸濁液を濾過して標記化合物の白色結晶物12.3g(44%y.)を得た。

次に、8-ブロモ-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン500mg、トリ-n-ブチル(2-ピリジル)スズ1.15g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)180mgと、N,N-ジイソプロピルエチルアミン814μLのキシレン(15mL)溶液を150度で24時間40分攪拌した。反応混合物に少量の塩化メチレンとメタノールを加え、この混合物をセライト

濾過した。ろ液をショートカラムクロマトで精製して目的化合物の茶色結晶物351mg (71%y.) を得た。

実施例 5 9

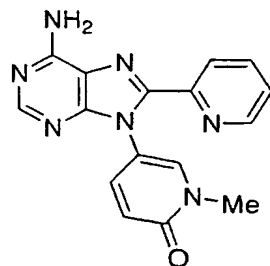
5-[6-アミノ-8-(2-ピリジル)-9H-9-プリニル]-2-ピリジノール



9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-8-(2-ピリジル)-9H-6-プリン350mgと濃塩酸水6mLの混合物を105度で1時間45分攪拌した。得られた黄茶褐色油状物から溶媒を減圧留去して黄茶褐色結晶を得た。得られた結晶物をエタノールで濾取して標記化合物の茶褐色結晶物77mg (23%y.) を得た。

実施例 6 0

5-[6-アミノ-8-(2-ピリジル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-2-ジヒドロ-2-ピリジノン



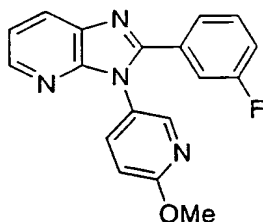
5-[6-アミノ-8-(2-ピリジル)-9H-9-プリニル]-2-ピリジノール150mg、ナトリウムメトキシド133mgとヨウ化メチル306uLのメタノールとテトラヒドロフランの1対1 20mL混合溶液を室温で2時間35分攪拌した後、さらに60度で45分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、この混合物を酢酸エチルで1回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、全水

層を酢酸エチルで2回抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過して得た残さから溶媒を減圧留去して標記化合物の茶色結晶物90mg (58%y.)を得た。

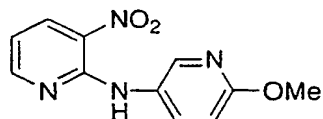
^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.44 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.42-7.47 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.96-8.02 (2H, m), 8.16-8.12 (2H, m), 8.49-8.50 (2H, m); MS m/e (ESI) (MH^+).

実施例 6 1

2-(3-フルオロフェニル)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

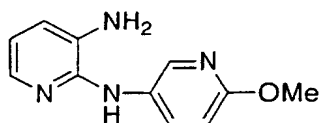


(1) N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-N-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミン



2-クロロ-3-ニトロピリジン15g、5-アミノ-2-メトキシピリジン11.7gと炭酸カリウム26.1gのジメチルホルムアミド150mL溶液を室温で4時間25分攪拌後、さらに70度で3時間10分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、この混合物を酢酸エチルで1回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で3回、飽和食塩水で1回順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この残さをショートカラムクロマトで粗精製し、得られた黒茶褐色油状物からジエチルエーテルを用いて標記化合物の赤褐色結晶物9.10g (39%y.)を得た。

(2) N2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ピリジンジアミン

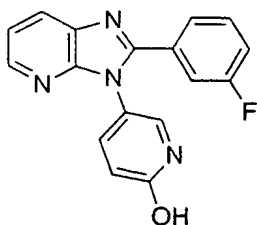


N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-N-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミン9.10gと10%パラジウムカーボン粉末1gのメタノールと酢酸エチルの1対1(200mL)混合溶液を水素下、室温で12時間20分攪拌した。反応混合物をセライト濾過して、残さをショートカラムクロマトで精製して粗結晶を得た。得られた粗結晶をジエチルエーテルで濾取して標記化合物の茶褐色結晶物4.52g(57%y.)を得た。

次に、N2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ピリジンジアミン2.5g、3-フルオロベンズアルデヒド1.24mLと酢酸3.3mLのメタノール25mL溶液を室温で50分間攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去後、残さをトルエンで3回共沸して橙色結晶物を得た。得られた結晶物に無水塩化鉄(III)2.06gのエタノール25mL懸濁液を室温に加え、95度で1時間30分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、この混合物をセライト濾過した。残さを酢酸エチルで1回抽出して、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、そして飽和食塩水で1回、順次洗浄した。残さから溶媒を減圧留去して得た茶褐色油状物をショートカラムクロマトで精製して標記目的化合物の濃緑色結晶物1.80g(48%y.)を得た。

実施例62

5-[2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-2-ピリジノール

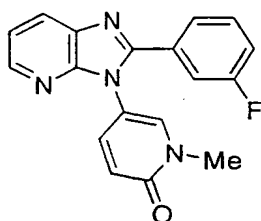


2-(3-フルオロフェニル)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3

H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン1.80gと47%臭化水素酸20mLの混合物を100度で3時間35分攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去して茶褐色油状物を得た。この油状物をトルエンで3回共沸して得た茶褐色油状物から、メタノールを用いて結晶を濾取して標記化合物の緑茶褐色結晶物1.07g (63%y.)を得た。

実施例 63

5-[2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノール

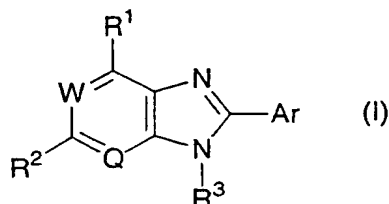


5-[2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル]-2-ピリジノール250mg、ナトリウムメトキシド177mgとヨウ化メチル306 μ Lのメタノールとテトラヒドロフランの1対1 (10mL) 混合溶液を室温下1日攪拌した。酢酸エチルと飽和塩化アンモニア水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して粗結晶を得た。得られた粗結晶をジエチルエーテルを用いて濾取して標記化合物の茶褐色結晶物160mg (61%y.)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.46 (1H, s), 6.51 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.59 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$); MS m/e (ESI) (MH^+).

請求の範囲

1. 一般式 (I)



式中、 R^1 は

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8アルキル基、または
- 5) 式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) を意味し、

R^2 は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 式 $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または R^6 および R^7 は結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、
- 4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロア

ルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8 アルキニル基、

5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8 アルケニル基、

6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8 アルキル基、または

7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8 アルコキシ基を意味し、

R³は

1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8 アルキニル基、

2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8 アルケニル基、

3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8 アルキル基、

4) 置換基を有していてもよいアリール基、

5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、

7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または

8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは

- 1) 置換基を有していてもよいアリール基、
- 2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、
- 3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または
- 4) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。但し上記において、R²が4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基の場合は、R³は3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または4) 置換基を有していてもよいアリール基ではないものとする。で表される縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

2. R²が水素原子である請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

3. R³が、1) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、2) a) ハロゲ

ン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である請求項1又は2に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

4. R^3 が1) 置換基を有していてもよいピリジル基、2) 置換基を有していてもよいピリミジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-

2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基である請求項1～3に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

5. Arが置換基を有していてもよいアリール基である請求項1～4のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

6. Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項1～5のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

7. R¹が式-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。) である請求項1～6のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

8. R¹がアミノ基である請求項1～7のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

9. R¹がアミノ基で、R²が水素原子で、R³が1) 水酸基またはC 1～C 6 のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または2) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～8のいずれか一項に記載の縮合イ

ミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

10. R^1 がアミノ基で、 R^2 が水素原子で、 R^3 は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C6アルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～9のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

11. R^1 がアミノ基で、 R^2 が水酸基とC4～C6シクロアルキル基で置換されているC2アルキニル基で、 R^3 がC3アルケニル基で、Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項1～8のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

12. 以下の群から選ばれる請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

2) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

13. QおよびWが窒素原子を意味するプリン化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

14. QおよびWが-CHを意味するベンゾイミダゾール化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

15. QおよびWの一方がN、他方が-CHを意味するイミダゾピリジン化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

16. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

17. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物また

はその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

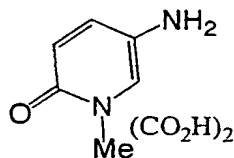
18. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤。

19. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤。

20. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA2受容体拮抗剤。

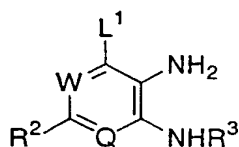
21. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

22. 下記式



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩。

23. 下記一般式



(A2)

(式中、L¹はハロゲン原子を意味し、

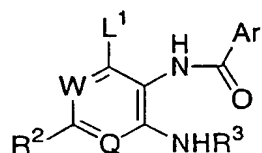
R²は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式-NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、

もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR⁶およびR⁷は結合している窒素原子と一緒に形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R³は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換され

ていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

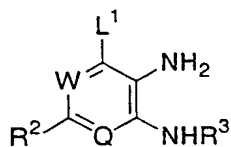
QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式ArCOX (式中、Xはハロゲン原子を、Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。) で表されるアシル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式



(A3)

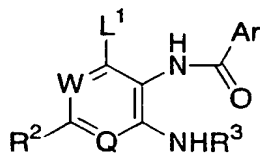
(式中、L¹、R²、R³、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

24. 下記一般式



(A2)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式 $ArCOX$ (式中、 X 、 Ar は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式

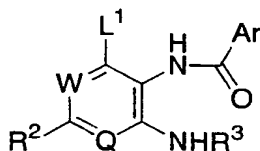


(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

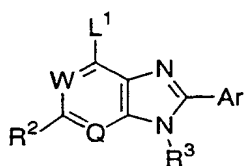
25. R^3 が $N-C1\sim C8$ アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項23または24記載のアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

26. 下記一般式



(A3)

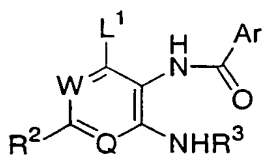
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

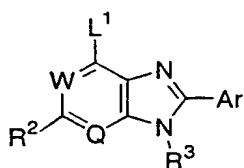
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

27. 下記一般式



(A3)

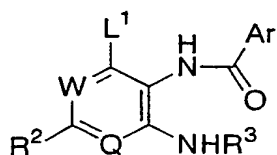
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) を塩酸存在下あるいはアシルアミノピリジン誘導体 (A3) の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

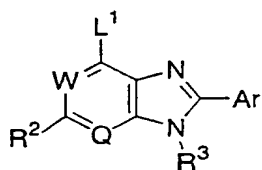
(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

28. 下記一般式



(A3)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) をNMP (1-メチル-2-ピロリドン) 中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

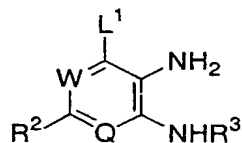


(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

29. R^3 がN-C1~C8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項24ないし28記載のイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

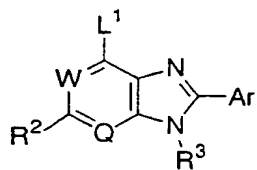
30. 下記一般式



(A2)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 Q および W は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式 $ArCOX$ (式中、 X 、 Ar は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物反応させ、次いで閉環

反応に付すことを特徴とする、下記一般式

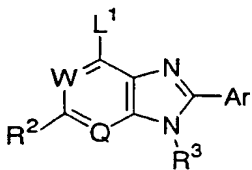


(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

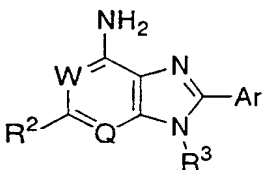
3 1. アミノピリジン誘導体 (A2) をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体 (A4) に導くことを特徴とする請求項 3 0 記載のイミダゾピリジン誘導体 (A4) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

3 2. 下記一般式



(A4)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体 (A4) をアミノ化することを特徴とする、一般式



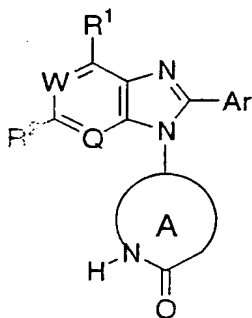
(A5)

(式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体 (A5) またはその塩もしくはそれらの

水和物の製造方法。

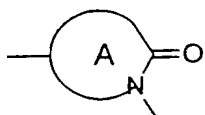
33. R^3 がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項32記載のアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

34. 下記一般式

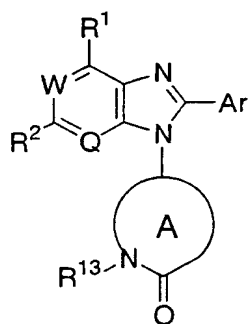


(C2)

(式中、 R^1 は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有してもよいC1～C8アルキル基、または5) 式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒になって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)を意味し、式

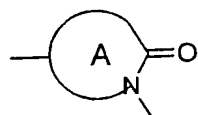


はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味し、 R^2 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C2)をアルキル化することを特徴とする、一般式



(C3)

(式中、 R^{13} はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基を意味し、 R^1 、式



R^2 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体 (C3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

35. 薬理学上有効量の請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を患者に投与して、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病もしくはアデノシンA 2 受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

36. 糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症又は請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤もしくはアデノシンA 2 受容体拮抗剤の製造に用いる請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物の用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , CAOLD (STN) , REGISTRY (STN) , BEILSTEIN (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 11-263789, A (EISAI CO., LTD.), 28 September, 1999 (28.09.99), See Claims & WO, 99/35147, A1	1-11, 13, 16- 21, 36
PX	WO, 99/57103, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 November, 1999 (11.11.99), See Tables 1-1, 1-2 (Family: none)	1-6, 14, 15, 16, 21
X	JP, 10-182636, A (TOA Eiyoo K.K.), 07 July, 1998 (07.07.98),	1-5, 14, 18, 21, 34
Y	See Claims; implementation examples (Family: none)	9-11, 23-33
A		12, 20
X	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11 September, 1998 (11.09.98),	1-3, 5, 7, 8, 13, 1
Y	See pp.29-35 & AU, 9864520, A1	6-19, 21, 36 9-11, 23-33
X	Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding	1, 3, 5, 7, 8, 13, 18, 21
Y	affinity, and pharmacokinetic	9-11, 23-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 September, 2000 (19.09.00)

Date of mailing of the international search report
03 October, 2000 (03.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol.42, No.5, pp.833-848; See Table 2	
X	Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane	1,2,5,7,8,
Y	phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol.33, No.8, pp.2073-80; See Full text	13,18,21 9-11,23-33
X	US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 01 March, 1988 (01.03.88),	1-4,7,8,13,
Y	See implementation example & WO, 85/03077, A1 & JP, 60-260579, A & EP, 168500, A1	18,21 9-11,23-33
X	US, 5552426, A (Eli Lilly and Company), 03 September, 1996 (03.09.96),	1,2,5,14,18,21
Y	See Claims (Family: none)	23-33
X	US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20 September, 1988 (20.09.88),	1,2,5,6,15,
Y	Especially, see implementation example 211 & JP, 62-292782, A & EP, 255217, A1	18,21 23-33
X	Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium'	1,2,5,7,8,
Y	Mutat. Res., 1991, Vol.263, No.2, pp.93-100; See Compound No.8	13,18,21 9-11
X	WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company), 18 September, 1997 (18.09.97), See example, page 14, lines 14-20 & JP, 2000-506529, A & US, 6025379, A	1,5,6,14,18,21
X	US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15 July, 1980 (15.07.80), See Claims & JP, 54-41331, A	1,2,5,6,14
X	US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22 December, 1987 (22.12.87) (Family: none)	1,2,5,14,15
X	JP, 2-306916, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 1990 (20.12.90), See implementation examples 91, 107, etc. (Family: none)	1,5,14
X	Barlin, G. B. and Pfeleiderer, W., "Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones", J. Chem. Soc. B., 1971, No.7, pp.1425-1432; See Compound No.17	22
Y	Tomczuk, B.E., et al., "2-Phenyl-3H-imidazo [4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics", J. Med. Chem., 1991, Vol.34, No.10, pp.2993-3006	23-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet (1)

There have been publicly known benzimidazole, imidazopyridine and purine compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is aryl such as halogenated phenyl or the like; R¹ is amino or the like; R³ is aryl, heteroaryl, substituted alkyl, alkenyl, or the like; and drug compositions containing some of the compounds as the active ingredient. Thus, the chemical structure of the general formula (I) in itself is not considered to be a special technical feature for the invention.

Accordingly, this international application includes at least eight inventions:

- among the compounds represented by the general formula (I),
 - . compounds wherein R³ is alkyl, alkenyl, or the like
 - . compounds wherein R³ is phenyl or substituted phenyl,
- and according to the classification of R³ as set forth in claim 4
 - . compounds wherein R³ is (substituted) pyridyl
 - . compounds wherein R³ is (substituted) pyrimidyl
 - . compounds wherein R³ is (substituted) 1,2-dihydro-2-oxo- pyridyl
 - . compounds wherein R³ is (substituted) dihydrooxypyrimidyl,
- and processes for the preparations of the compounds; and
 - . 5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone oxalate, and
 - . adenosine A2 receptor antagonists and drug compositions for the treatment of diabetes mellitus and complications of diabetes, containing the compounds of the general formula (I) as the active ingredient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BEILSTEIN (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 11-263789, A (エーザイ株式会社), 28.9月.1999(28.09.99), 請求の範囲参照, & WO, 99/35147, A1	1-11, 13, 16- 21, 36
PX	WO, 99/57103, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11.11月.1999 (11.11.99), 第1-1表、第1-2表参照, ファミリーなし	1-6, 14, 15, 16, 21
X	JP, 10-182636, A (トーアエイヨー株式会社), 7.7月.1998 (07.07.98), 請求の範囲及び実施例参照, ファミリーなし	1-5, 14, 18, 21, 34
Y		9-11, 23-33
A		12, 20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.09.00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 豊



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11.9月.1998 (11.09.98), p.29-35 参照, & AU 9864520, A1	1-3, 5, 7, 8, 13, 16-19, 21, 36 9-11, 23-33
X Y	Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding affinity, and pharmacokinetic properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol.42, No. 5, p.833-848, Table 2 参照	1, 3, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X Y	Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol.33, No.8, p.2073-80, 全文参照	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X Y	US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 1.3月.1988(01.03.88), 実施例参照, & WO, 85/03077, A1 & JP, 60-260579, A & EP, 168500, A1	1-4, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X Y	US, 5552426, A (Eli Lilly and Company), 3.9月.1996(03.09.96), 請求の範囲参照, ファミリーなし	1, 2, 5, 14, 18, 21 23-33
X Y	US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20.9月.1988 (20.09.88), 特に実施例211参照, & JP, 62-292782, A & EP, 255217, A1	1, 2, 5, 6, 15, 18, 21 23-33
X Y	Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium' Mutat. Res., 1991, Vol.263, No.2, p.93-100, 化合物8参照	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11
X	WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company), 18.9月.1997 (18.09.97), 実施例及び第14頁第14-20行参照 & JP, 2000-506529, A, & US, 6025379, A	1, 5, 6, 14, 18, 21
X	US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15.7月.1980 (15.07.80), 請求の範囲参照, & JP, 54-41331, A	1, 2, 5, 6, 14
X	US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22.12月.1987(22.12.87), ファミリーなし	1, 2, 5, 14, 15
X	JP, 2-306916, A (大塚製薬株式会社), 20.12月.1990 (20.12.90), 実施例91, 107等参照, ファミリーなし	1, 5, 14

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Barlin, G. B. and Pfleiderer, W., 'Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones' J. Chem. Soc. B, 1971, No.7, p.1425-1432, 化合物17参照	22
Y	Tomczuk, B. E., et al., '2-Phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics' J. Med. Chem., 1991, Vol.34, No.10, p. 2993-3006	23-33

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲35は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(i-v)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

本願式 (I) において、Ar がハロゲン等で置換されたフェニル基等のアリール、R1 がアミノ基等、R3 がアリール、ヘテロアリールあるいは置換アルキル、アルケニル等である、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン及びプリン化合物、及びそのうちの幾つかを有効成分とする医薬組成物は公知である。よって、式 (I) の化学構造自体を本願の特別な技術的特徴とすることはできない。

とすれば、この国際出願には、

式 (I) で示される化合物のうち、

- ・ R3 がアルキル、アルケニル等である化合物
- ・ R3 がフェニルあるいは置換フェニルである化合物

及び請求の範囲 4 に記載の R3 の区分に従い、

- ・ R3 が (置換) ピリジル基である化合物
- ・ R3 が (置換) ピリミジル基である化合物
- ・ R3 が (置換) 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である化合物
- ・ R3 が (置換) ジヒドロオキソピリミジル基である化合物

並びにそれぞれの製造方法の発明、さらには

- ・ 化合物 5-アミノ-1-メチル-2 (1H) -ピリドン シュウ酸塩
- ・ 式 (I) の化合物を有効成分とする、アデノシン A2 受容体拮抗剤、糖尿病、糖尿病性合併症治療のための医薬組成物等

の少なくとも 8 つの発明が包含されている。

(USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)